

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V

*International Research in the
Field of Health Sciences-V*

**Editörler: Doç. Dr. İsmet Meydan
Doç. Dr. Canan Demir**



Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V

Editörler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Canan Demir



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V

International Research in the Field of Health Sciences-V

Editörler: Doç. Dr. İsmet Meydan • Doç. Dr. Canan Demir

Language: Turkish-English

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-844-0

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub388>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Meydan, İ. (ed), Demir, C. (ed) (2023). *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub388>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Ön Söz

Değerli okurlar;

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V kitabında birbirinden değerli bilimsel çalışmalar, belirli kriterlere göre yazılmış ve toplamda 13 bölüme yer verilmiştir. Sağlık alanında çalışan bilim insanlarının ana hedefi hastalıkları incelemek ve onları iyileştirecek en iyi tedavi şeklini araştırmaktır. İşte tam da bu noktada Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V kitabımız, farklı sağlık alanında çalışan (Doktor, Diş Hekimi, Hemşire, Biyokimya uzmanları, v.b.) birçok bilim insanının araştırmalarını kapsayan çok önemli bilgiler içermektedir. Bu kitabın oluşturulmasındaki amaç, sağlığın farklı bilim dallarında çalışan bilim insanlarının deneyimleri ve araştırmaları ile ortaya çıkardıkları yeni yaklaşımları bir kitap altında toplamak ve okuyuculara sunmaktır. Bu bağlamda bir çok sağlık alanında görev yapan bilim insanlarının iş birliği içinde yapmış oldukları bu kitap, okuyucu kitlesi için oldukça zengin ve önemli başlıklar içermektedir. Bu kitap evrensel etik ilkeler doğrultusunda, bilimdeki yenilikler göz önüne alınarak oluşturulmuş bir kitaptır. Kitabın sağlık alanında bilimsel çalışma yapan tüm bilim okuyuculara önemli bir kaynak olması en büyük arzumuzdur. Kitabın zaman ve imkanlar ölçüsünde dikkatli şekilde hazırlanması amaçlanmıştır. Bu baskıda emeği geçen yayın evine ve bölüm yazarlarına teşekkürü bir borç bilir, çalışmalarında başarılar dileriz.

Preface

Dear readers;

In the book *International Research in the Field of Health Sciences-V*, valuable scientific studies were written according to certain criteria and included 13 chapters in total. The main goal of scientists working in the field of health is to examine diseases and research the best treatment to cure them. At this point, our book *International Research in the Field of Health Sciences-V* contains very important information covering the research of many scientists working in different health fields (Doctors, Dentists, Nurses, Biochemistry experts, etc.). The purpose of creating this book was to collect the experiences and research of scientists working in different branches of health and the new approaches they revealed under one book and present them to the readers. In this context, this book, which was prepared in collaboration with scientists working in many health fields, contains very rich and important topics for the readership. This book was created in line with universal ethical principles, taking into account innovations in science. Our greatest wish is for the book to be an important resource for all scientific readers doing scientific research in the field of health. It is aimed to prepare the book carefully within the time and possibilities. We would like to thank the publishing house and the chapter authors who contributed to this edition and wish them success in their work.

İçindekiler

Ön Söz	iii
Preface	iv

Bölüm 1

Kronik Kritik Hastalık	1
<i>Hilmi Demirkıran</i>	

Bölüm 2

Diyabet Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki	7
<i>Abmet Dusak</i>	
<i>Halit Demir</i>	

Bölüm 3

Diyabet Üzerine Yeni Yaklaşımlar FABP4 Proteini ve Fabkin Hormonu	17
<i>Sinan Mean</i>	
<i>Uğur Özdek</i>	
<i>Yeter Değer</i>	

Bölüm 4

İşlenmiş Gıdaların Obeziteye Etkisi	27
<i>İsmail Deniz</i>	
<i>Muhammet Faruk Yiğit</i>	

Bölüm 5

Stres ve Periodontal Hastalıklar	47
<i>Semih Alperen Bostan</i>	

Bölüm 6

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Yönetimi	65
<i>İbrahim Taşkum</i>	
<i>Yağmur Soykan</i>	

Bölüm 7

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ile Oksidatifstres Arasındaki İlişki	81
<i>Halis Gökyer</i>	
<i>Halit Demir</i>	

Bölüm 8

Konut Radonunun Akciğer Kanseri Üzerindeki Etkisi	97
<i>Halime Erzen Yıldız</i>	

Bölüm 9

Vajinal Enfeksiyon Tedavisinde Kullanılan Probiyotikler ve Klinik Kanıt Düzeyleri	117
<i>Fazilet Şen</i>	

Bölüm 10

Nörolojik Hastalıklarda TRPM2 Katyon Kanalının Rolü	131
<i>Adem Ahlatcı</i>	

Bölüm 11

Endodontide Trombositten Zengin Fibrin Kullanımı	153
<i>Hulde Korucu</i>	
<i>Zeliha Uğur Aydın</i>	

Bölüm 12

Protetik Diş Tedavisinde Sonlu Elemanlar Analizi	169
<i>Nur Sena Alioğlu Koparal</i>	
<i>Neslihan Güntekin</i>	
<i>Ali Rıza Tunçdemir</i>	

Bölüm 13

Performansa Dayalı Ödeme Sistemine Karşı Hekimlerin Tutum ve Davranışları	181
<i>Muhammet Faruk Yiğit</i>	
<i>Taner Abiş</i>	

Kronik Kritik Hastalık

Hilmi Demirkıran¹

Özet

Yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmeler daha fazla akut kritik hastanın hayatta kalmasını sağlamaktadır. Yoğun Bakım Ünitelerinde akut kritik hastalıktan kurutulmuş hastaların yaklaşık %5-11'i hatta bazı araştırmacılara göre %33' ü mekanik ventilasyon ve diğer yoğun bakım tedavilerine bağımlı olan kronik kritik hastalık olarak yaşamaya devam eder. Bu farklılığın nedeni KKH terimi için kabul edilmiş bir konsensus olmamasıdır. Bu sendrom 1980'li yıllardan beri tanınmasına rağmen tanımlamada tam bir konsensus olmamakla birlikte 'mekanik ventilatörde (MV) uzun süre kalma' veya 'uzamış MV nedeniyle trakeotomi ihtiyacı' olmasında fikir birliği olarak benimsenmiştir. KKH artışını önlemek için risk gurubu belirlenmeli, protokoller ve stratejiler geliştirilmesi önerilmektedir. Bu bölümde KKH hastalığının günümüze kadar kullanılan tanımlar incelendi.

1. Giriş

Yaş ve hastalık şiddetindeki artışa rağmen yoğun bakım üniteleri daha fazla akut kritik hastanın hayatta kalmasını sağlamaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 1988'den 2012'ye kadar 482.601 yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaları içeren çalışmada hastaların hastane mortalitesi, hastalığın ciddiyetindeki artışa rağmen son yirmi yılda %35 oranında azaldı. Hasta mortalitesindeki azalmalar tanıya özel olmakla birlikte bakım kalitesindeki iyileşmelere bağlanmaktadır [1]. Akut kritik hastalıktan kurutulmuş hastaların yaklaşık %5-11-33'ü mekanik ventilasyon ve diğer yoğun bakım tedavilerine bağımlı olan kronik kritik hastalık (KKH) olarak tanımlanmıştır [2-4]. KKH hastalar, yoğun bakım ünitesi ve hastane kaynaklarının orantısız bir kısmını tüketir ve taburcu olduktan sonra iyileşmenin veya bakımın devam etmesi için önemli miktarda ek kaynaklara ihtiyaç duyar. KKH hasta popülasyonu 1 yıllık yüksek ölüm oranı (%47) ve yüksek hastaneye yatış oranı (%38.4) ile

1 Doç. Dr., Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Van, h.demirkıran@yyu.edu.tr, OCID ID: 0000-0001-8116-3933

karakterizedir [5]. Amerika Birleşik Devletleri'nde KKH'nın tedavisinin yıllık maliyeti halihazırda 20 milyar doları aştı ve artmaya devam etmektedir [6]. KKH artışını önlemek için risk gurubu belirlenmeli, protokoller ve stratejiler geliştirilmesi önerilmektedir [7]. Akut hastalar için yoğun bakımlar gelişmiş teknoloji kullanımı ile birlikte multidisipliner profesyonel bir ekip olmalıdır [8]. KKH kapsamlı bir tanımı hala mevcut değildir [2]. Bu bölüm KKH hastalığının tanımındaki karmaşıklıklar üzerine ele alındı.

1.1. Kronik Kritik Hastalığın Tanımı

KKH hastalar, akut hastalık veya yaralanma geçirmiş olan ve haftalarca veya aylarca yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyona veya diğer yoğun bakım destek tedavilerine uzun süre bağımlı kalan geniş ve sürekli artan bir hasta popülasyonudur. 'Kronik kritik hastalık' terimi ilk kez 1985 yılında başlığında "*kurtarmak mı yoksa ölmesine izin mi vermek*" diye soran makalede haftalar, aylar süren olağanüstü yaşam desteğine rağmen hayatta kalma şansı olmayan bir hasta grubu için kullanıldı [9]. Halacı ve ark. COVID-19 hastalarda klinik özellik olarak YBÜ kalış süresi ≥ 14 gün olan ve 14. günde kardiyovasküler SOFA skorunda ≥ 1 , diğer kalıcı organ yetmezlik skorunda ≥ 2 artış olmasını KKH olarak tanımlanmıştır [10]. Demirkıran ve ark. 2015-2017 yılları arasında Türkiye'de erişkin yoğun bakımlarda kronik kritik hastalığın prevalansını ve klinik özelliklerini inceledikleri çalışmada; YBÜ en az 8 gün veya daha fazla yatışı olmak ve ek kriterlerden en az birinin [MV (96 saatten uzun), trakeostomi, sepsis, ciddi yaralanma, strok, travmatik beyin hasarı] olması KKH tanımı için kullanılmıştır. KKH tanısı alan popülasyonun %65'ini yaşlı hastalar oluşturmuş ve 65 yaş ve üzeri hastalarda ölüm oranı %70 olarak belirlenmiştir [3]. Benzer şekilde 2022 yılında Lentsck ve ark. KKH hastaların sınıflandırılmasında, ABD'de Medicare ve Medicaid tarafından oluşturulan ve kullanılan kriterlere dayanarak YBÜ de en az sekiz günlük kalış süresini dikkate almışlardır. Yatış süresine ek olarak; MV kullanımı (ardı ardına en az 3 gün), trakeostomi, serebrovasküler olay (SVO), travmatik beyin hasarı (TBH), sepsis veya ciddi yaralanma altında bu 5 grup bağımlı değişken olarak kabul edilmiştir [11]. Literatürde yaygın kullanılan KKH tanım ve özellikleri Tablo 1'de verilmiştir [7].

Tablo 1: Kronik kritik hastalıklarda zamanla ilgili tanımlar ve diğer özellikler

Halacı ve ark. (10)	2023	YBÜ kalış süresi ≥ 14 gün olan ve 14. günde kardiyovasküler SOFA skorunda ≥ 1 , diğer kalıcı organ yetmezlik skorunda ≥ 2
Lentsck (11)	2022	YBÜ en az 8 gün ve daha fazla yatışı olmak ve ek kriterlerden en az birine sahip olmak [MV ² (en az 3 gün), trakeostomi, Serebrovasküler olay, Travmatik Beyin Hasarı (TBI), sepsis veya ciddi yaralanma]
Demirkıran ve ark. (3)	2020	YBÜ en az 8 gün veya daha fazla yatışı olmak ve ek kriterlerden en az birine sahip olmak [MV (96 saatten uzun), trakeostomi, sepsis, ciddi yaralanma, strok, travmatik beyin hasarı]
Kahn. (12)	2015	Aşağıdaki altı durumdan bir veya daha fazlasıyla yoğun bakım ünitesinde 8 veya daha fazla gün: MV, trakeotomi, felç, kafa travması, sepsis ve ciddi yaralanma
Loss ve ark. (13)	2013	MV veya trakeotomide 21 gün
Carson ve ark. (14)	2012	21 gün boyunca MV (Günde en az 6 saat)
Boniatti ve ark. (15)	2011	MV veya trakeotomide 21 gün
Zilberberg ve ark. (16)	2008	MV'de 96 saat veya daha fazla
Scheinhorn ve ark. (17)	2007	Solunum yetmezliği nedeni ile uzamış MV
Macintyre ve ark. (18)	2005	MV (Günde en az 6 ve 21 gün boyunca)
Daly ve ark. (19)	2005	MV (72 saat veya daha fazla)
Nelson ve ark. (20)	2004	Metabolik, nöroendokrin, nöropsikiyatrik ve immünolojik değişikliklerle ilişkili solunum desteği veya trakeotomiye uzun süreli bağımlılık
Nierman (21)	2002	Önemli fonksiyonel bozulma ve yoğun hemşirelik bakımına ve ileri teknolojiye bağımlılık gösteren önceki kritik hastalıktan sağ kalma
Carson ve Bach (2)	2002	YBÜ 21 veya daha fazla gün sürekli bakım ve MV' ye bağımlılık
Girard ve Raffin (9)	1985	Haftalar, aylar süren olağanüstü yaşam desteğine rağmen hayatta kalma şansı yok

1.2. Uzamış mekanik ventilasyon

Araştırmacıların ve sağlık yöneticilerinin çoğunluğu KKH ile ‘uzamış mekanik ventilasyon’ ihtiyacı olmasını ilişkilendirmiştir. Çünkü uzamış MV ihtiyacı bulunan hastalar hastanede sürekli yoğun bakımına ihtiyaç duyar ve bununla ilgili bakım maliyetleri hastanede yatan diğer hastalara kıyasla daha yüksektir. ‘Uzamış ventilasyon’ için yaygın kabul edilen süre için; 4, 7, 10, 14, 21 veya 29 gün ve daha fazla MV desteği alınması kullanılmıştır. Dört günlük süre caziptir çünkü bu hastalar ICD 9 kodu 96.72 ile kolayca belirlenebilir. Fakat çoğu yoğun bakım ünitesindeki hastaların ortalama ventilatör gün sayısı 4,7’dir. Bu nedenle KKH hasta olarak kabul edilmek için 4 günlük süre az olabilir [2]. Diğer 7, 10 veya 14 günün seçilmesi ventilatör günleri için tipik ortalamanın ötesine geçer, ancak bu süre zarfında ventilasyona ihtiyaç duyan ve geri döndürülebilir birçok hasta mevcuttur. KKH için en az 21 günlük mekanik ventilasyonun kullanılması daha uygun olabilir. 21 güne gelindiğinde, en kolay şekilde geri döndürülebilir koşullar ortadan kalkar ve genellikle mekanik ventilasyon gereksinimi devam etmektedir. Bu süre daha kalıcı veya kronik bir duruma işaret eder. ABD de sağlık hizmetleri, uzun süreli mekanik gecikmenin göstergesi olarak 21 günü kullanmaktadır [22].

1.3. Trakeostomi durumu

Araştırmacıların bazıları uzun süreli mekanik ventilasyonun göstergesi olarak trakeostomi yerleştirilmesini önermektedir. Çünkü hekimler uzun süreli MV ihtiyacı olan hastada trakeostomiye ihtiyaç duyarlar. Bu tanımın bir avantajı uzamış ventilasyon nedeni ile trakeostomi açılan hastaların ICD 10 Z93.0 kapsamında tanımlanabilmesidir. Bu tanımın dezavantajı doktorlar arasında, ne zaman ya da yerleştirmeyi seçip seçmedikleri konusunda önemli farklılıklar bulunmasıdır. Diğer bir dezavantajı perkütan trakeotominin artık birçok merkezde yaygın olarak açılıyor olmasıdır [2]. Bu iki yöntem araştırmacılar için tek bir grupta değerlendirilebilir.

1.4. Sonuç

KKH yaklaşık 40 yılı aşkın bir süredir tanımlanıyor olsa da KKH tanı kriterleri üzerinde halen fikir birliği yoktur. Fakat bu hastaların karakteristik özelliği bir tür yaşam desteğine uzun süreli bağımlı olmalarıdır. KKH tanımı için başlangıçta ‘uzun süreli mekanik ventilasyon desteğine bağımlı’ olma veya ‘21 gün veya daha uzun bir süre MV nedeniyle trakeotomi ihtiyacı’ olması yaygın olarak benimsenmiştir [23].

KAYNAKLAR

1. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care*. 2013;17(2):R81–R81.
2. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):461–476.
3. Marchioni, A., Tonelli, R., Sdanganelli, A., Gozzi, E., Musarò, L., Fantini, R., ... & Clini, E. (2020). Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology*, 26(3), 151-158
4. Demirkiran H, Kilic M, Tomak Y, Dalkiran T, Yurttutan S, Basaranoglu M, et al. (2021) Evaluation of the incidence, characteristics, and outcomes of pediatric chronic critical illness. *PLoS ONE* 16(5): e0248883.
5. Prescott HC. Preventing Chronic Critical Illness and Rehospitalization: A Focus on Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018 Oct;34(4):501-513. doi: 10.1016/j.ccc.2018.06.002. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30223990.
6. Donahoe MP. Current venues of care and related costs for the chronically critically ill. *Respir Care*. 2012 Jun;57(6):867-86; discussion 886-8. doi: 10.4187/respcare.01656. PMID: 22663964.
7. Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Jan-Mar;29(1):87-95.
8. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med (Lond)* 2014;14(4):376–379.
9. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985;30(5):339–347.
10. Halacli B, Yildirim M, Kaya EK, Ulusoydan E, Ersoy EO, Topeli A. Chronic critical illness in critically ill COVID-19 patients. *Chronic Illn*. 2023 Mar 7:17423953231161333.
11. Lentsck MH, Paris MC, Sangaleti CT, Pelazza BB, Soares LG, Baratieri T, Pitilin EB, Moreira RC. Prevalence and factors associated with chronic critical disease in hospitalized for trauma in Intensive Care. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2022 [cited YEAR MONTH DAY]; 31:e20220246
12. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, Yende S, Carson SS, ProVent Group Study Investigators The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015;43(2):282–287.
13. Loss SH, Marchese CB, Boniatti MM, Wawrzyniak IC, Oliveira RP, Nunes LN, et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2013;59(3):241–247

14. Carson SS, Kahn JM, Hough CL, Seeley EJ, White DB, Douglas IS, Cox CE, Caldwell E, Bangdiwala SI, Garrett JM, Rubenfeld GD, ProVent Investigators A multicenter mortality prediction model for patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1171–1176.
15. Boniatti MM, Friedman G, Castilho RK, Vieira SR, Fialkow L. Characteristics of chronically critically ill patients: comparing two definitions. *Clinics (São Paulo)* 2011;66(4):701–704.
16. Zilberberg MD, Luippold RS, Sulsky S, Shorr AF Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med.* 2008;36(3):724–730.
17. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, Knight EB, Petrak RA, Ventilation Outcomes Study Group Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 2007;131(1):76–84.
18. Macintyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S, National Association for Medical Direction of Respiratory Care Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest.* 2005;128(6):3937–3954.
19. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG, O’Toole E, Montenegro H. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest.* 2005;128(2):507–517.
20. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1527–1534.
21. Nierman DM. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):477-91, v.
22. Cohen IL, Booth FV. Cost containment and mechanical ventilation in the United States. *New Horiz.* 1994 Aug;2(3):283-90. PMID: 8087585.
23. Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, Dallegrave DM, Balzano Pde C, Oliveira ES, Höher JA, Torelly AP, Teixeira C. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015 Jan-Mar;27(1):26-35.

Diyabet Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Ahmet Dusak¹

Halit Demir²

Özet

Giderek artan kanıtlar, oksidatif stresin diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Oksidatif stres aynı zamanda diyabetik komplikasyonlara neden olan bir faktör gibi görünmektedir. Reaktif oksijen türleri, iyonlaştırıcı radyasyon ve kimyasal kanserojenler gibi çevresel faktörlerin yanı sıra mitokondriyal enerji metabolizması gibi endojen süreçler tarafından üretilir. Endojen veya eksojen olarak üretilen reaktif oksijen türleri, canlı hücrelerdeki lipitlere, proteinlere ve nükleik asitlere aynı anda saldırabilir. Bu yollarla aşırı glikoz metabolitleri, diyabetik komplikasyonların gelişmesine neden olabileceği gibi, bir dizi potansiyel mekanizma yoluyla pankreas β hücresi hasarına da neden olabilir. Bununla birlikte, tüm bu yollarda ortak olan reaktif oksijen türleri üretimi, aşırı ve uzun süreli kronik oksidatif strese yol açarak insülin gen ekspresyonunda ve insülin sekresyonunda kusurlara ve ayrıca apoptozun artmasına neden olur. Hücresele oksidatif stresin biyobelirteçlerini tanımlamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; bunlardan bazıları diyabette ve komplikasyonlarında antioksidan savunmanın ve oksidatif hasarın hassas bir şekilde değerlendirilmesi için önerilebilir.

1. Giriş

Diyabet, karbonhidrat, yağ, protein ve elektrolit metabolizmasında bozukluklara neden olan yaygın bir kronik metabolik hastalıktır. Kronik hiperglisemi ile seyreden, pankreastan yetersiz insülin salgılanması veya insülin etkisine bağlı olarak ortaya çıkan bir sendrom olarak da tanımlanabilir (Larner, 1985).

1 Van YYÜ Fen Fakültesi, ahmetdusak@hotmail.com, 0000-0003-1745-5565

2 Profesör Doktor, Van YYÜ Fen Fakültesi, halitdemir@yyu.edu.tr, 0000-0001-5598-2601

Diyabette kanda insülin salınımının azalması, kan şekeri kullanımının azalması, glikoz üretiminin artması gibi faktörler kan şekeri seviyesinin yüksek kalmasına neden olabilir. Diyabetik hastaların kan dolaşımındaki yüksek glikoz seviyeleri dikkate alındığında patolojisi başta kalp ve kan damarları olmak üzere tüm organ ve sistemleri ilgilendirmektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre diyabet, böbrek yetmezliğinin, yetişkinlerde körlüğün ve travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir (Özata ve Yöntem, 2006).

Her ne kadar diyabetin ana semptomu yüksek kan şekeri olsa da buna neden olan mekanizmalar farklıdır. Diyabet genel olarak tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir (Satman ve ark., 2002). Tip 1 diyabet, yetersiz insülin sekresyonu ile karakterize edilir ve viral hasar, pankreas B hücrelerinin toksisitesi veya otoimmün yıkım nedeniyle oluşur. Bu tip, juvenil diyabet olarak da bilinen diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve ikinci on yılda bu tipin gelişme olasılığı artar (Wilson ve ark., 1998). Tip 2 diyabet, kan şekeri düzeylerine göre yetersiz insülin sekresyonu ve periferik hedef dokularda insülin direnci ile karakterize edilir ve buna sıklıkla β hücre fonksiyonu kaybı eşlik eder. Hedef hücrelerdeki mevcut insülin reseptörlerinin sayısının azalması, insüline yanıt vermemeye neden olabilir (Scarlett ve ark., 1982; Wing ve ark., 1994).

Diyabet hastalarında doku ve organlarda yapısal değişiklikler, biyokimyasal ve fonksiyonel birçok değişiklik meydana gelir. Akut komplikasyonlar hayati tehlike oluşturabilir. Uzun süreli vaskülopati organ fonksiyon kaybının nedeni olabilir. Kan şekerinin erken kontrolü damar komplikasyonlarının ilerlemesini önleyebilir; Arter hastalığı ve diyabetik nefropati önlenabilir (Kannel, 1988).

2. Diyabet ve Oksidatif Stres

Oksijen insan yaşamı için çok önemli ve gerekli olmasına rağmen bazı eksojen ve endojen reaktif oksijen türleri canlı organizmalara zarar verebilmektedir (Diplock, 1998). Çoğu serbest radikal olan reaktif oksijen türleri, oksijenin kimyasal olarak aktif formlarıdır. Oksijenin dış yönetimine bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronun eklenmesiyle serbest radikal haline gelir. Bu bileşikler son yörüngelerinde paylaşılmamış elektronlar içerdiğinden diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girebilir ve onları yok edebilecek bileşikler oluşturarak organizmalara çok etkili zararlar verebilirler (Halliwell ve Gutteridge, 1990). Proteinler, lipitler, DNA ve nükleotid koenzimleri gibi birçok biyolojik materyale zarar verirler. Veriler, bu hasarın yaşlanmayı teşvik ettiğini ve kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler, katarakt, zayıf

bağışıklık sistemi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığa katkıda bulunduğunu göstermektedir (Meydani, 2001).

Canlı hücrelerde oksijen metabolizması, çevresel kirleticiler, radyasyon ve pestisitler gibi pek çok faktör kaçınılmaz olarak serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu radikallerin birimleri; singlet oksijen, süperoksit anyonu, hidroksil grubu, peroksil radikali ve alkoksil grubudur. Vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarla çıkmak için serbest radikal kontrolleri yapıyor.

Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif olayları önleyen ve serbest radikalleri stabilize etme özelliği olan maddelere antioksidanlar denir (Elliot, 1999). Etki mekanizmalarına göre antioksidanlar iki kategoriye ayrılır: birincil antioksidanlar ve ikincil antioksidanlar. Birincil antioksidanlar; serbest radikallerle reaksiyona girerek onların daha zararlı formlara dönüşmesini ve yeni serbest radikallerin oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme kapasitesine sahiptir. Bu enzimler sıklıkla DNA, protein ve lipidler gibi hücresel bileşenlere verilen serbest radikal hasarını sınırlandırarak serbest radikallerin bir hücresel bölgeden diğerine geçişini engeller (Diplock, 1998). İkincil antioksidanlar ise; E vitamini, C vitamini, bilirubin, ürik asit ve polifenoller gibi serbest oksijen radikallerini yakalayan ve serbest radikal zincir reaksiyonunu bozan bileşiklerdir.

Oksidatif stresin diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu belirtilmektedir (Giugliano ve ark., 1996). Serbest radikallerin oluşum ve yok edilme hızı dengededir; bu dengeye oksidatif stabilite denir. Oksidatif stabilite bozulursa organizmalar serbest radikallerin etkilerine karşı duyarlı hale gelir. Bunun nedeni serbest radikal eliminasyonunun azalması veya serbest radikal oluşumunun artması olabilir. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum, antioksidan savunma mekanizmaları ile serbest radikal oluşumu arasında önemli bir dengesizlik gösterir ve doku hasarına yol açar.

Diyabette oksidatif strese katkıda bulunan mekanizmalar arasında enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, enerji metabolizmasındaki değişikliklere bağlı metabolik stres, yüksek inflamatuvar medyatör seviyeleri ve antioksidan savunma sistemindeki değişikliklerin neden olduğu doku hasarı yer alır (King ve Banskota, 1994).

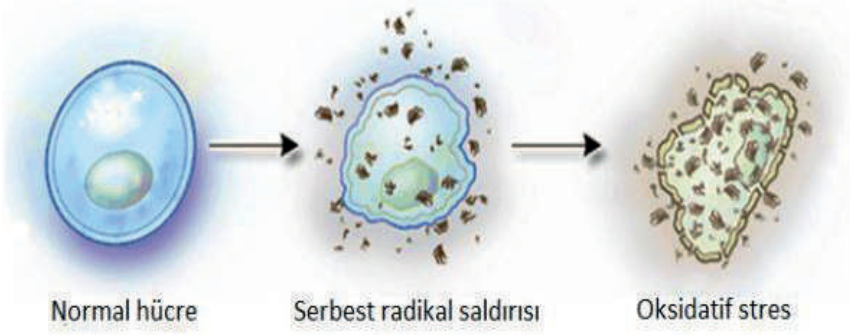
Hücresel ortamda hiperglisemi serbest radikallerin üretimini tetikler. Vücuttaki çeşitli yapılar arasında pankreas beta hücreleri oksidatif strese karşı özellikle hassastır ve onlara verilen zararın hipergliseminin zararlı bir sonucu

olduğuna inanılmaktadır. Diğer dokularla karşılaştırıldığında, pankreas adacık hücrelerinde glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonu belirgin şekilde daha düşüktür. Çalışmalar, STZ kaynaklı diyabeti olan sıçanlarda, genellikle oksidatif hasarın göstergesi olarak kullanılan malondialdehit (MDA) ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin, karaciğer, böbrek ve mitokondride artışın arttığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca diyabetik sıçanların böbreklerinde MDA düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Hidrojen peroksitin oldukça aktif bir oksijen türü ürünü olan hidroksil radikale dönüşmesinin, diyabette insülin reseptör sinyal yolunda ve sinyal iletiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Houslay, 1991).

Çeşitli hücre kültürü çalışmalarında endotel hücreleri ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamlarda inkübe edildiğinde serbest radikal oluşumu gözlemlenmiştir (Robertson ve ark., 2004). Deneysel diyabet modelleri oluşturmak için kullanılan streptozosinin, aynı anda pankreasa zarar veren ve nitrik oksit (NO) yanıtını bozarak diyabete yol açan oksidatif stres ürettiğine dair kanıtlar vardır (Houslay, 1991).

Sadece yüksek kan şekeri değil, aynı zamanda yüksek kan trigliserit düzeylerinin de diyabet komplikasyonları açısından önemli bir risk olduğu düşünülmektedir (Battist ve ark., 2003). Bu ilişkide lipit peroksidasyonunun önemli olduğu konusunda fikir birliği vardır. Diyabetli hastalarda çeşitli dokularda lipit peroksidasyonunun arttığına dair kanıtlar vardır. Prostaglandinlerin lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin etkisi altında lipoksijenaz yoluyla enzimatik olarak meydana gelebilir veya endotel hücrelerinin ve fagositlerin zarlarındaki lipitler, serbest radikallerin (peroksit) etkisi altında enzimatik olmayan bir şekilde lipit peroksidasyonuna maruz kalabilir. Ayrıca, iyi gelişmiş kan damarlarına sahip diyabetik vakalarda hiperglisemi, LDL oksidasyonunun artmasına neden olur. komplikasyon. Ayrıca protein oksidasyonu gösterilmiş olup, ateroskleroz, katarakt, damar hastalıkları ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonların gelişiminin özellikle miyelin, elastin ve kollajendeki oksidatif olayların sonucu olduğu düşünülmektedir (Dean ve ark., 1997).



3. Diyabet ve Antioksidan Mekanizmalar

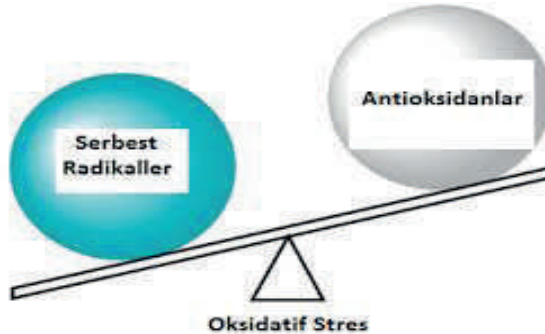
Oksitleyici maddeleri etkisiz hale getiren maddeler Bunlara antioksidanlar denir. normal sağlıklı insanlarda Serbest radikal/antioksidan dengesi. Diyabette bu denge serbest radikallerin lehinedir. (Memisoğulları ve ark., 2003;memişoğulları ve ark., 2004). Bu da diyabet komplikasyonlarına yol açar. Bu durumda antioksidan mekanizmalar daha aktif hale gelir veya bu denge antioksidanlar lehine bozulur. Bu durumu artırabilirsek diyabetin komplikasyonlarıyla mücadele edebiliriz. Antioksidanlar 4 farklı mekanizma Oksitleyici maddeleri ile nötralize ederler(Cherubini ve ark., 2005;Young ve ark., 2001;Sözmen, 2002;Taysi ve ark.,2002;Taysi ve ark., 2002).

1. Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanların zayıf moleküllere dönüşümü enzimler tarafından gerçekleştirilir.

2. Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanların hidrojen aktarılarak nötrleştirilmesi, vitaminler ve flavonoidler tarafından üretilmektedir.

3. Onarma etkisi

4. Zincir koparma etkisi: Bu etki, oksidanlara bağlanarak onların fonksiyonlarını engelleyen, hemoglobin, seruloplazmin ve E vitaminleri tarafından üretilen ağır metaller şeklinde ortaya çıkar.



4. Deneysel Bazı Çalışmalar

Antioksidanların koruyucu etkileri birçok farklı çalışmada çeşitli hayvanlarda test edilmiştir. Diyabetin deneysel modellerinde antioksidanların kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Antioksidanların oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmanın birkaç yolu vardır. Bunlar arasında CAT, SOD, GSH-PX ve GSH-RD'nin enzimatik aktivitelerinin kontrol edilmesi ve tiyobarbitürik asit (TBA) düzeylerinin ölçülmesi, diyabette arttığı bilinen serbest radikalleri dolaylı olarak ölçerek mevcut oksidatif stresin de ölçülmesini sağlayan yöntemlerdir (Johansen ve ark., 2005).

Tabei ve ark. Diyabetik sıçanların bir grubuna A, C ve E vitaminleri, diğer gruba ise omega-3 yağ asitleri verilmiş ve 4 hafta sonra kalpte SOD enziminde, kalpte ve karaciğerde CAT enziminde önemli bir azalma gözlemlendi. Diyabetik sıçanlardan oluşan kontrol grubunda A, C ve E vitaminleri verilen sıçanlarda kardiyak CAT enziminde anlamlı azalma görüldü. Omega-3 yağ asitleri verilen diyabetik sıçanlarda enzim seviyelerinde anlamlı bir artış tespit edilirken, enzim seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı anlaşılmıştır. (Tabei ve ark., 2015).

Diğer bir çalışmada Alloksan uygulanan Tip 1 diyabetik sıçanlarda probiyotik ve C vitamini uygulamasının glikoz düzeylerini ve oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı, antioksidan düzeylerini ise arttırdığı gözlemlendi. (Aluwong ve ark., 2016). Diyabetik sıçanlara 200 mg/kg dozunda E vitamini takviyesi yapıldığında ölçülen plazma glikoz seviyelerinde azalma olmadı ancak MDA seviyelerinde, antioksidan enzimlerde (GSHRD, CAT, GSH-PX) ve antioksidanlarda (E ve C vitaminleri) azalma görüldü. ürik asit, kırmızı kan hücresi glutasyon düzeyleri) normal seviyelerde gözlemlendi (Gaer ve ark., 2005). Diğer bir çalışmada diyabetik sıçanlara C vitamini verildiğinde eritrosit deformasyonunun iyileştiğini gösterdi. (Comu ve ark., 2014). C ve E vitaminleri ile melatonin verilen diyabetik sıçanlarda plazma glukozu ve MDA düzeyleri azalmış, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile antioksidan düzeyleri normale döndüğü gözlemlendi (Allagui ve ark., 2014).

Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, streptozotosin ile diyabet indüksiyonundan sonra C, E ve D vitaminleri uygulandığında oksidatif stres ve inflamasyona karşı koruyucu etkiler tespit edildi (Gren, 2013). Başka bir deneysel çalışmada da yüksek C vitamini seviyelerinin diyabette endotel hastalığını iyileştirdiği gözlemlendi (Mohora ve ark., 2007). Chang ve arkadaşları C ve E vitaminleri, SOD, N-asetilsistein veya glutasyon etil ester uygulamasının sıçan veya fare embriyolarında diyabetik embriyopatiji iyileştirdiğini gösterdiler (Chang ve ark., 2003). Otero ve arkadaşları

Diyabetik farelerde E vitamini takviyesinin sonuçlarının araştırılması, E vitamininin koroner aterosklerozu (diyabetle birlikte koroner ateroskleroz artar) önemli ölçüde azalttığını ve bunun plazma glikozuna veya kolesterolün düşmesine ikincil olmadığını, ancak oksidatif stresin azalmasına bağlı olduğunu gösterdi. Çünkü E vitamini takviyesi alan diyabetik farelerde plazma glikoz veya kolesterol konsantrasyonu düzeylerinde herhangi bir artış veya azalma tespit edilmedi (Otero ve ark., 2005). Buna ek olarak, diğer deneysel çalışmalarda da Tip 1 diyabetik kardiyomyopatiye E vitamininin kalp yetmezliğini önleyici etkisi araştırıldı. Diyabetik sıçanlara 8 hafta boyunca streptozotosin ile kilogram başına 2000 IU E vitamininin T1DM'nin neden olduğu kalp krizinin önemli ölçüde önlendiği belirlendi (Hamblin ve ark., 2007). T1DM nin erken safhalarında E vitamini takviyesi kardiyomyopati ve daha sonrasında kalp yetmezliği hastalığına karşı koruyucu olduğu belirlendi.

Özkan ve arkadaşları da Üçlü antioksidan özelliklerinin (E vitaminleri, C vitaminleri, alfa lipoik asit) diyabetik farelerin beyinlerindeki toplam lipitler, mevcut seviyeleri ve yağ asitlerinin bileşimi üzerindeki etkilerini incelediler. Sularına C vitamini (50 mg/kg) eklenmiş, E vitamini ve alfa lipoik asit (50 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Sonuçta, üçlü antioksidan uygulamasının diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanların beyinlerindeki araşidonik asit seviyelerini koruduğunu gösterdi. Buna ek olarak Tüm antioksidan ve insülin tedavilerinin D-6 desaturaz sistemi ve doymamış yağ asidi seviyeleri üzerinde faydalı etkileri vardır. Antioksidanlar ayrıca doymamış yağ asitleri üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir; oksidatif stresi önemli ölçüde azaltarak, LDL oksidasyonunu, hücre zarı lipit peroksidasyonunu ve endonöral kan akışının azalmasını önlerler. Böylelikle periferik sinir ve vasküler hastalıkları azaltırlar (Özkan ve ark., 2005).

Sonuç

Sonuç olarak, oksidatif stresin indüklenmesinin diyabetik komplikasyonların başlangıcında anahtar rol oynadığı tahmin edilmektedir. Fakat diyabetik hastalarda oluşan komplikasyonların oksidatif stresin nasıl bir mekanizmayla hızlandığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı klinik çalışmalarda antioksidan takviyesinin (C vitamini, E vitamini ve β karoten) kalp, damar ve birçok hastalıklarının önlenmesinde önemli bir fayda olabileceği de düşünülmektedir. Antioksidanların koruyucu etkileri sayesinde diyabet ve komplikasyonlarının kullanımında yararlı olabilir.

Kaynaklar

- Allagui MS, Feriani A, Bouoni Z, Alimi H, Murat JC, El Feki A. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin coadministration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2014; 70(3): 713-723.
- Aluwong T, Ayo JO, Kpukple A, Oladipo OO. Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic Wistar rats treated with probiotic and vitamin C. *Nutrients* 2016; 8(5): 151.
- Battist WP, Palmisano J, Keane WF. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1174-81.
- Chang TI, Horal M, Jain SK, Wang F, Patel R, Loeken MR. Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. *Diabetologia*. 2003; 46(4): 538-545.
- Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C: Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*. 39: 841 – 852, 2005.
- Comu FM, Ozturk L, Alkan M, Pampal K, Arslan M, Isik B, Atac MS, Yilmaz D. Investigation of the effects of propofol and vitamin C administration on erythrocyte deformability in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy*. 2014; 115(7) :400-404.
- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and Pathology of Radical-mediated Protein Oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
- Diplock A. Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, Belgium, 1998; 59.
- Elliot JG. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech* 1999; 53: 46-8.
- Garg MC, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian J Exp Biol*. 2005; 43(2): 177-180.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
- Greń A. Effects of vitamin E, C and D supplementation on inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. *Int J Vitam Nutr Res*. 2013; 83(3): 168-175.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Methods Enzymol* 1990; 186: 1-85.
- Hamblin M, Smith HM, Hill MF. Dietary supplementation with vitamin E ameliorates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy by suppress-

- sing myocardial generation of 8-isoprostaglandin F2 alpha and oxidized glutathione. *J Card Fail.* 2007; 13(10): 884–892.
- Houslay MD. ‘Crosstalks’: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *Eur J Biochem* 1991; 195: 9-27.
- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2005; 4:5.
- Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol;* 1988; 62: 1109-12.
- King GL, Banskota NK. Mechanism of diabetic microvascular complications. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin’s Diabetes Mellitus.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 634-48.
- Larner J. Insulin and oral hypoglycemic drugs, glucagon. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editors. *Goodman and Gilman’s the pharmacological basis therapeutics.* New York: MacMillan Publ. Comp; 1985.p.1490-516.
- Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func.* 21: 291-296, 2003.
- Memişoğulları R, Bakan E: Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 18: 193– 197, 2004.
- Meydani M. Antioxidants and cognitive function. *Nutr Rev* 2001; 59: 75-82.
- Mohora M, Greabu M, Muscurel C, Duță C, Totan A. The sources and the targets of oxidative stress in the etiology of diabetic complications. *Romanian J Biophys.* 2007; 17(2): 63–84.
- Otero P, Bonet B, Herrera E, Rabano A. Development of atherosclerosis in the diabetic BALB/c mice. Prevention with Vitamin E administration. *Atherosclerosis.* 2005; 182(2): 259– 265.
- Özata M. and Yöntem A. *Endokrinoloji metabolizma ve diabet.* 1st ed. Istanbul: Istanbul Medikal; 2006.
- Özkan Y, Yılmaz O, Ozturk AI, Erşan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E, vitamin C and alpha-lipoic acid) with insulin on lipid and cholesterol levels and fatty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and non-diabetic rats. *Cell Biol Int.* 2005; 29(9): 754–760.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 119-24.

- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 1551-6.
- Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. İnsülin treatment reverses the insülin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1982; 5: 353-63.
- Tabei SM, Fakher S, Djalali M, Javanbakht MH, Zarei M, Derakhshanian H, Sadeghi MR, Mostafavi E, Kargar F. Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acids supplementation on the level of catalase and superoxide dismutase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratisl Lek Listy*. 2015; 116(2): 115-8.
- Taysi S, Kocer I, Memisogullari R, Kiziltunc A: Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci*. 32(4):377-82, 2002.
- Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, RA., Bakan, E: Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 21 (5): 200-204, 2002.
- Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1998.
- Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994; 17: 30-6.
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 54:176-186, (2001) Sözman EY: Yaşlanma Biyokimyası. In Onat T, Emerk K, Sözman EY (Eds) *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara pp: 665-674. 2002.

Diyabet Üzerine Yeni Yaklaşımlar FABP4 Proteinini ve Fabkin Hormonu

Sinan Mean¹

Uğur Özdek²

Yeter Değer³

Özet

Adipoz dokudan üretilen yağ asidi taşıyıcı protein4 (FABP4) Pankreas adacıklarında insülin oluşum mekanizmasına etki ederek FABP4 ün oluşundan, molekülün işlevsel etkileri incelenmiş ve neticesinde FABP4'ün enerji düzeylerindeki değişimleri dengelemek için NDPK ve ADK ile işlevsel birleşik bir yapı meydana getirdiği ve bu tespit edilen birleşik yapıya fabkin hormonu diye tanımlanmışlardır. Fabkin hormonu deney hayvanlarıyla yapmış oldukları çalışmada diyabet üzerine çeşitli yollarla etki ederek diabetes mellitus hastalığının ortadan kalkabileceği, insan üzerinde de aynı durumun gözlemlenebileceği ve bu durumun insanlardaki diyabet türlerinde yeni bir tedavi yöntemi için gelecek vaat etmekte olduğunu belirtmişlerdir. FABP4 ün yağ dokusunda biriken yağların lipolizi esnasında meydana geldiği ve buna bağlı olarak kandaki FABP4 seviyesindeki değişikliğin diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, metabolik sendrom ve obezite gibi birçok rahatsızlıklarla bağlantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

1 Van YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van Türkiye, Email: sinanmean@hotmail.com, ORCID: 0009-0004-8823-7527

2 Van YYÜ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Van, Türkiye, Email: ugurozdek@yyu.edu.tr ORCID: 0000-0002-0709-1545

3 Van YYÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya AB Dalı Van, Türkiye, Email: ydeger65@hotmail.com ORCID: 0000-0002-9023-0699

1. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler (FABPs)

FABPs hücre içi yağ asitlerinin transferinde görev alan şaperonlar hücrelerde lipid metabolik durumlarını entegre edilmesinde, biyokimyasal reaksiyonlar ve inflamasyon yollar ile ilişkili molekül grubunu oluşturmaktadır (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

Bütün memeli hücrelerinde bulunan FABP proteini 14-15 kDa molekül ağırlığında sitoplazmik proteinlerdir (Storch ve Corsico, 2008). FABP'ler araşidonattan sentezlenen yağlar, fosfolipidler ve diğer lipid çeşitlerine geri dönüşümlü biçiminde bağ kurarlar.

Yağ asidi taşıyıcı proteinler membran bütünlüğünü fazla biriken yağ hücrelerin zararlı etkilerinden korunmasını sağlar. Bununla birlikte yağlar arasındaki bağlantıyı sağlayarak yağların transferini gerçekleştirirler (Zimmerman ve Veerkamp, 2002; Makowski ve Hotamisligil, 2005; Kaikous ve ark., 1990).

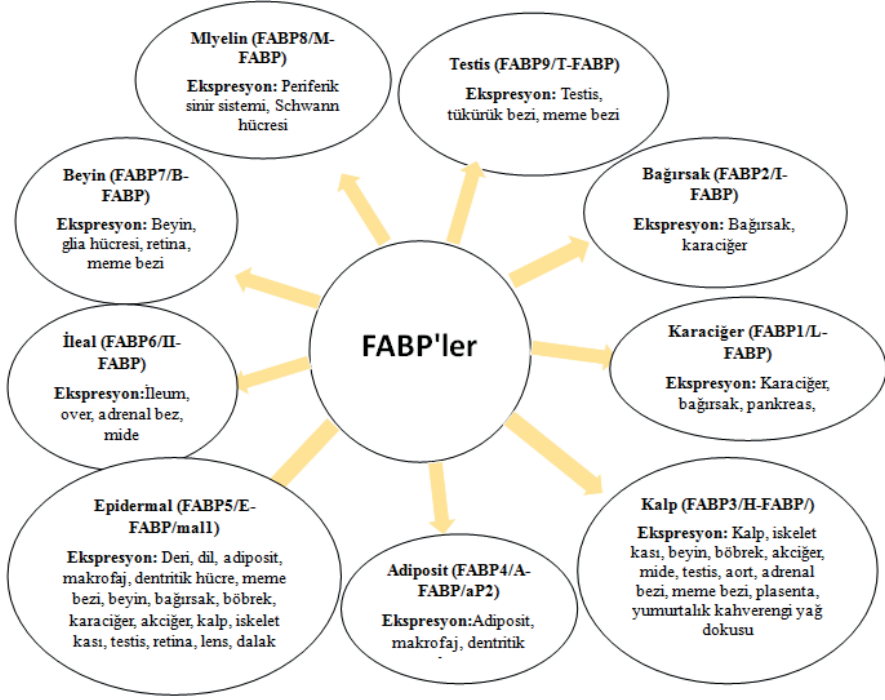
FABP fonksiyonunu düzenleyen farmakolojik ajanlar, lipid sinyal yollarının, inflamatuvar tepkilerin ve metabolik düzenlemelerin dokuya ve hücre tipine özgü kontrolünü yapabilir.

FABPs yapılarındaki proteinlerin çok yönlü işlevselliğinden dolayı metabolik olayların düzenlemesine yardımcı olur.

FABPs'ler özel bir biyomoleküller bağlanma şekli yoktur ve biyomoleküller yapıları apolar şeklinde bağlanmasını sağlar. FABPs'ler hücre membranındaki lipid oluşumlu biyomolekülleri bağlar, hücre merkezine getirir devamında reseptör (PPAR) agonistleri tarafından transkripsiyonel olarak ilgili genlerin ekspresyonlarının uyarlanmasını sağlarlar (Varga ve ark., 2011; Garin ve ark., 2014).

Yağ asitleri, gen ekspresyonunu, yaşamsal fonksiyonlarını, enflamatuvar ve metabolik reaksiyonları entegre etmek için biyolojik katalizörler ve transkripsiyonel ağlar aracılığıyla hem metabolik olayların düzenlenmesinde hemde enerji kaynağı olarak çalışmasına olanak sağlar (Hotamisligil, 2006; Saltiel ve Kahn, 2001).

1972'de keşfedilen FABP'ler farklı organ, doku ve hücrelerde olmak üzere 9 üyesi tespit edilmiş ve bu FABP'lerin başlıca 9 üyesi aşağıda şema olarak verilmiştir.



FABP'ler inflamatuvar ve metabolik yollarıyla bağlantısı olan; çekirdekteki bir çok biyolojik katalizör reaksiyonların modüle edilmesi, hücre zarı ile çekirdek arasına yağ damlacıklarının depolanması, yağ asitlerinin dönüşümü, endoplazmik retikulumda membran sentezi ve lipidlerin oksidasyonunda işlev görür (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

FABP ailesinin üyeleri hücre büyümesi çoğalması ve metabolizmasında görev alır.

1.1. Yağ Asit bağlayıcı Protein 4 (FABP4)

Lipidlerin hidrolizi sonucunda meydana gelen yağ asitlerini birbirlerine bağlayan protein yapıları moleküllerdir.

FABP4 yapısıyla ilgili kapsamlı çalışmalar yapılmış ve bu genin hemen hemen tüm özellikleri açıklanmıştır. FABP4 14-15 kDa moleküler kütleyle sahip bir sitoplazmik proteinlerdir ve 132 amino asitten meydana gelmiştir (Prinsen, 1997a; Prinsen, 1997b).

FABP grubu içerisinde belirgin bir biyolojik yapıyı teşkil eden formudur. Yağ dokusu diğer birçok yapıya göre daha fazla FABP4 oluştururlar (Simon ve ark., 2009; Chhabra, 2013). Hücre yapısıyla bağlantısı olan FABP4 diyabetle alakalı pankreasta oluşan glikolitik reaksiyonların düzenlenmesini

kontrol etmek için kan dolaşımına katılmaktadır (Eron ve Block, 1971). Bunun yanı sıra FABP4 inflamatuvar ve metabolik yollarla bağlantısı olduğunu belirtmişlerdir.

FABP4 adipositlerin farklılaşması sırasında büyük ölçüde düzenlenmesi ile gen ekspresyonu insülin ve yağ asitleri tarafından kontrol edilmektedir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 yapınının bir çok metabolik olayla (inflamasyon, obezite, diyabet, kardiyak fonksiyon rahatsızlıkları) ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya koymuştur (Reinehr ve ark., 2007).

FABP4 noksan olduğu farelerde makrofajlardan kolesterol çıkışının arttığı tespit edilmiştir. Makrofaj, endoplazmik retikulumda ve adipoz dokularda, lipid sinyallerin hücresel cevaplara uyum sağlaması yönünden FABP4'in önemi çoktur. FABP4'ün noksan olduğu farelerde, deneysel diyabet yöntemleriyle oluşturulan obeziteye bağlı olarak insülin direncinin ve hiperisülemine seviyesinin azaldığı belirtilmiştir (G S Hotamisligil, 1996; Furuhashi ve Hotamisligil, 2008). Ancak FABP4'ün insülin duyarlılığı zayıf fareler üzerindeki etkilerine rastlamamışlardır. Bu farklılığın sebebi obezlerdeki yağ dokudaki makrofaj infiltrasyonunun artması ilişkili olabilir.

Yağ hücrelerinden salınan FABP4 kan dolaşımında fazla miktarda bulunmaktadır. Fakat dolaşımdaki işlevi tartışılmaktadır.

FABP4'ün inflamasyon ve metabolik yolları dizayn ederek deneysel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda diyabet çeşitleri ve aterosklerozda hastalığında tedavi edici olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Aktif yağ hücreleri tarafından salgılanan FABP4 proteini obeziteye bağlı olarak seviyesi artmaktadır. İnsanlarda meydana gelen kardiyak fonksiyon bozukluğu ve metabolik sendrom ile bağlantılı olarak FABP4 seviyesinde artış gözlemlenmiştir (Hotamisligil ve Bernlohr, 2015).

FABP4 protein düzeyinin noksan olduğu farelerde yağ hücrelerindeki parçalanma azalmaktadır. Fakat FABP4 protein düzeyinin fazla olduğu genetik yapısı değiştirilmiş deney hayvanlarında yağ hücrelerindeki parçalanma düzeyi yükselmektedir. Ayrıca genetiksel şekilde FABP4 düzeyinden yoksun deney hayvanlarında obeziteden kaynaklanan insülin direncinin fark edilir boyutta korunduğu tespit edilmiştir (Hansen ve ark., 1998; Miller ve ark., 1980).

1.2. Obezite, Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci

İnsanlardaki obezite dünya genelinde inanılmaz derecede artmıştır. Buna bağlı olarak refah düzeyi yüksek ülkelerin yanı sıra refah düzeyi yükselmekte olan ülkelerde tedirgin edici boyutta yükseliş gözlenmektedir. Son zamanlarda obezitenin artmasına bağlı olarak fazla miktarda enerji alınması ve fiziksel aktivite düşüklüğü ve alınan enerjinin tüketilmemesine bağlı olarak sağlığı olumsuz yönden etkileyen adipoz dokusunun artmasına sebebiyet verdiği gözlemlenmiştir (Gregor ve Hotamisligil, 2011).

Son dönemlerde gözlenen obezite, diyabet türleri, kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları, metabolik sendrom ve insülin direnci dahil olmak üzere bir çok hastalıkta metabolik uyarımı ve düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu çoğu deneysel ve klinik çalışmada ispatlanmıştır (Furuhashi ve ark., 2015). Bununla birlikte kardiyovasküler hastalar, hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom, lipodistrofi sendromları ve diyabet türlerinde FABP4 serumundaki yoğunluk seviyesinin arttığını belirtmişlerdir (Queipo-Ortuno ve ark., 2012).

FABP4'ün metabolik sendrom, Tip 2 Diyabet, inflamasyon, insülin direnci ve obezite ile bağlantılı olduğunu ifade eden bir çok çalışma mevcuttur (Maeda ve ark., 2003).

Yapılan deneysel çalışmalarda, FABP'ların obez sıçanlarda vücudun birçok organını etkileyen glukoz ve insülin metabolizması entegre ettiği gözlemlenmiştir. FABP4 düzeyinin noksanlığı, sıçanlarda obezitenin baskılanması diyabet türlerine ve insülin direncine karşı bariyer olduğu ortaya konulmuştur (Makowski ve Hotamisligil, 2004).

Metabolik sendrom; obezite, dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve inme gibi vücudun birçok doku ve organlarına zarar veren bir rahatsızlıktır.

FABP4 proteininin seviyesinde meydana gelen değişiklikler metabolik sendrom için ayırt edici olarak ifade edilmektedir (Terra ve ark., 2011).

Adipoz doku insülin direncinin gelişmesinde ve enerji dengesinin düzenlenmesinde işlev görür (Özcan ve ark., 2004). Yapılan bir çok çalışmada insülin direncinin meydana gelmesindeki en önemli etkenlerden biriside adipoz dokulardan inflamasyonun meydana gelmesi olarak belirtilmiştir (Guilherme ve ark., 2008).

Obezitenin hem diyabet hem de insülin direnci ile yakın olduğu birçok kez ifade edilmiştir. Tip 2 diyabeti olan bireylerin yarısından fazlası obez olduğu gözlemlenmiş ve bu obez bireylerin çoğunda glukoz ve insülin

metabolizmasının normal çalışmadığı tespit edilmiştir. Yapılan son çalışmalarda pankreas adacıklarının ve adipoz dokunun insülin direncini ve tip 2 diyabeti etkileyen etkin dokular olduğunu keşfetmişlerdir (Withers ve ark., 1998 ; Kulkarni ve ark., 1999).

1.3. Adenozin Kinaz (ADK) -Nükleozit Difosfat Kinaz (NDPK)

ADK ve NDPK proteinlerin FABP4'ün biyokimyasal fonksiyonlarını açığa kavuşturmak için diğer proteinlerle reaksiyon verebileceğini belirtmişlerdir.

Hem NDPK hem de ADK'ın duruma bağlı olarak ATP ve ADP enerji dönüşümü sağlayan çift yönlü kinazlar olduğunu belirtmişlerdir. (Prentice ve ark., 2021).

Kinaz birleşiminin karmaşık şemasını izah etmek için bir çok çalışmalar yapılmış ve önemli bulgular elde etmişlerdir.

Yapılan deneysel çalışmalarda ADK ve NDPK birleşik proteinin, glukozun arttığı durumlarda insülin hormonuna etki ederek harekete geçirdiğini, glukozun azaldığı durumlarda ise insülin hormon mekanizmasında herhangi bir değişikliğin olmadığını keşfetmişlerdir.

FABP4 proteinin adenozin kinaz aracılığıyla ATP enerji seviyesini yükseltirken NDPK'in Adenozin kinaz aracılığıyla ATP enerji seviyesinde herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlemlenmiştir.

FABP4 tarafından NDPK işlevinin baskılandığı durumda FABP4 ve ADK'ın ayrı yada birlikte NDPK'a ilave edildiğinde ATP üretme üzerine herhangi bir katkı sağlamamıştır.

Yapılan bu çalışmalarda elde edilen bulgular ışığında FABP4'ün biyokimyasal ağlarla ADK'la bağ kurduğuna ve FABP4'ün karmaşık kinaz aktivitesini entegre ettiğine dair ispat sağlayarak NDPK'ın etkinliği üzerine ADK'ın düzenleyici rolü olduğu belirtilmiştir (Prentice ve ark., 2021).

2. Fabkin Hormonu

Adipoz dokudan üretilen yağ asidi taşıyıcı protein4 (FABP4) Pankreas adacıklarında insülin oluşum mekanizmasına etki ederek FABP4 ün oluşundan, molekülün işlevsel etkileri incelenmiş ve neticesinde FABP4'ün enerji düzeylerindeki değişimleri dengelemek için NDPK ve ADK ile işlevsel birleşik bir yapı meydana getirdiği ve bu tespit edilen birleşik yapıyı fabkin hormonu diye tanımlamışlardır (Prentice ve ark., 2021).

Araştırmacılar, adipozlardaki üretilen enerjinin diğer dokulara ileterek uygun hormonal yanıtların harekete geçirmesini sağlayan uyarıların

araştırılmasıyla insülin üretimini kontrol eden farklı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir.

Yeni keşfedilen bu hormonun metabolizmadaki yükselişini önlediği zaman deney hayvanlarında diyabet türlerinin meydana getirdiği rahatsızlıkların ortadan kalktığını belirtmişlerdir (Prentice ve ark.,2019). Fabkin hormonu, enerjinin dönüşümüne bağlı olarak adipoz dokular tarafından meydana getirilen yeni bir kompleks yapıli moleküldür.

Yeni keşfedilen bu hormonun leptin ve insülin hormonlarındaki benzer şekilde diğer hormonların metabolik olayların entegre edilmesindeki moleküler özellikleri benzerdir.

Fabkin hormonu mevcut hormonların çalışma sisteminin aksine kendine özgü bir metabolizma çalışması ile işlev göstermektedir.

Fabkin hormonu dokuların dışındaki enerji iletimi sağlayarak hedef hücredeki işlevini devam ettirmek için başka bir alıcı aracılığıyla sistemi kontrol altına almaya çalışmaktadır.

Diabetes mellitus durumunda, adipositlerden salınan yeni tanımladıkları fabkin hormonun miktarındaki önemli artışa bağlı olarak pankreasta beta hücrelerinde salgılanan insülin metabolizmasına etki ederek beta hücrelerin fonksiyonlarının tahrip olmalarına sebebiyet vermektedir (Prentice ve ark., 2021).

Fabkin hormonu deney hayvanların üzerinde yapmış oldukları çalışmada diyabet üzerine çeşitli yollarla etki ederek diabetes mellitus hastalığın ortadan kalkabileceği, insan üzerinde de aynı durumun gözlemlenebileceği ve bu durumun insanlardaki diyabet türlerinde yen bir tedavi yöntemi için gelecek vaat etmekte olduğunu belirtmişlerdir (Prentice ve ark.,2019).

FABP4 ün yağ dokusunda biriken yağların lipolizi esnasında meydana geldiği ve buna bağlı olarak kandaki FABP4 seviyesindeki değişikliğin diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, metabolik sendrom ve obezite gibi birçok rahatsızlıklarla bağlantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Prentice ve ark., 2021).

Yaptıkları çalışmalardan elde ettikleri bulgular ışığında diyabete karşı yeni ve etkin bir tedavi yöntemini keşfederek hormonlar ve metabolik alanlarında önemli bir yeni bakış açısının meydana gelmesine imkan sunmuşlardır (Prentice ve ark.,2019).

3. KAYNAKLAR

- Chhabra DN. Lac operon On [Internet]. Biochemistry for Medics - Lecture Notes. 2013 [kaynak08 Haziran 2016]. Tarihinde adresinden erişildi: <http://www.namrata.co/lac-operon-regulation-of-gene-expression-in-prokaryotes/lac-operon-on/>
- Eron L, Block R. Mechanism of Initiation of Repression of In Vitro Transcription of the Lac Operon of Escherichia coli. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971;68(8):1828–32.
- Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(6):489.
- Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. Clin Med Insights Cardiol. 2015;8(Suppl 3):23–33.
- G S Hotamisligil RSJ. Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance Through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein. Science. 1996;274(5291):1377–9.
- Garin-Shkolnik T, Rudich A, Hotamisligil GS, Rubinstein M. FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues. Diabetes. 2014;63(3):900–11.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29(1):415–45.
- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol. Mayıs 2008;9(5):367–77.
- Hansen LH, Knudsen S, Sørensen SJ. The Effect of the lacY Gene on the Induction of IPTG Inducible Promoters, Studied in Escherichia coli and Pseudomonas fluorescens. Curr Microbiol. 1998;36(6):341–7.
- Hotamisligil GS. Enflamasyon ve metabolik bozukluklar. *Doğa*. 2006; 444 :860–867.
- Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(10):592–605.
- Kaikaus RM, Bass NM, Ockner RK. Functions of fatty acid binding proteins. *Experientia*. 1990;46(6):617–30.
- Kulkarni RN, Brüning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. Cell. 05 Şubat 1999;96(3):329–39.

- Maeda K, Uysal KT, Makowski L, Görgün CZ, Atsumi G, Parker RA, vd. Role of the Fatty Acid Binding Protein mal1 in Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2003;52(2):300–7.
- Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty Acid Binding Proteins—The Evolutionary Crossroads of Inflammatory and Metabolic Responses. *J Nutr*. 2004;134(9):2464S–2468S.
- Makowski L, Hotamisligil GS. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(5):543–8.
- Miller JH, Klenk H-D, Rott R, Scott JR, Norrild B, Becht H, vd. Genetic analysis of the lac repressor. Berlin; New York: Springer-Verlag; 1980.
- Özcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee A-H, Iwakoshi NN, Özdelen E, vd. Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science*. 15 Ekim 2004;306(5695):457–61.
- Prentice KJ, Saksi J, Hotamisligil GS. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses. *J Lipid Res*. 2019;60(4):734–40.
- Prentice KJ, Saksi J, Robertson LT, Lee GY, Inouye KE, Eguchi K, et al. A hormone complex of FABP4 and nucleoside kinases regulates islet function. *Nature*. 2021;600(7890):720–6.
- Prinsen CFM, de Bruijn DRH, Merckx GFM, Veerkamp JH. Assignment of the Human Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Gene (FABP4) to Chromosome 8q21 Using Somatic Cell Hybrid and Fluorescence in Situ Hybridization Techniques. *Genomics*. 1997;40(1):207–9.
- Prinsen CFM, Olde Weghuis D, Geurts van Kessel A, Veerkamp JH. Identification of a human heart FABP pseudogene located on chromosome 13. *Gene*. 1997;193(2):245–51.
- Queipo-Ortuño MI, Escoté X, Ceperuelo-Mallafre V, Garrido-Sanchez L, Miranda M, Clemente-Postigo M, vd. FABP4 Dynamics in Obesity: Discrepancies in Adipose Tissue and Liver Expression Regarding Circulating Plasma Levels. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e48605.
- Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism*. 2007;56(12):1735–41.
- Saltiel AR, Kahn CR. İnsülin sinyali ve glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesi. *Doğa*. 2001; 414 :799–806.
- Simón I, Escoté X, Vilarrasa N, Gómez J, Fernández-Real JM, Megía A, vd. Adipocyte Fatty Acid-binding Protein as a Determinant of Insulin Sensitivity in Morbid-obese Women. *Obesity*. 2009;17(6):1124–8.
- Storch J, Corsico B. The Emerging Functions and Mechanisms of Mammalian Fatty Acid-Binding Proteins. *Annu Rev Nutr*. 2008;28(1):73–95.

- Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porras JA, Hernández M, Sabench F, vd. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):539–47.
- Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(8):1007–22.
- Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, vd. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature.* 26 Şubat 1998;391(6670):900–4.
- Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2002;59(7):1096–116.

İşlenmiş Gıdaların Obeziteye Etkisi

İsmail Deniz¹

Muhammet Faruk Yiğit²

Özet

Obezite, küresel çapta yaygınlaşmış ve büyük bir halk sağlığı problemine dönüşmüş bir durumdur. Bu durum, genellikle enerji dengesizliği, genetik faktörler, yaşam tarzı alışkanlıkları ve beslenme alışkanlıkları gibi bir dizi karmaşık etmenin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Son yıllarda yapılan araştırmalar, obezitenin artan bir şekilde işlenmiş gıda tüketimi ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Yapılan araştırmalar, işlenmiş gıdaların aşırı kilo ve obezite riskini artırabileceğini göstermektedir. Bu tür gıdaların düzenli tüketimi, uzun vadede enerji dengesizliğine ve kilo artışına neden olabilir. Ayrıca, işlenmiş gıdaların içerdikleri yüksek orandaki şeker ve yağlar, metabolik sağlık üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. İşlenmiş gıdaların obezite üzerindeki etkisi, günümüz beslenme alışkanlıkları ve gıda endüstrisinin gelişimiyle yakından ilişkilidir. Bu tür gıdalar genellikle aşırı miktarda eklenmiş şeker, tuz ve doymuş yağ içerirken, aynı zamanda düşük besin değerine sahiptir. Bu özellikler, enerji yoğunluğu yüksek ve besleyici değeri düşük bir diyetin oluşmasına katkıda bulunabilir. İşlenmiş gıdalar, genellikle hızlı tüketilen, doyurucu olmayan ve aşırı miktarda tüketilebilen ürünleri içermektedir. Bu bağlamda, işlenmiş gıdaların tüketim alışkanlıklarının gözden geçirilmesi, dengeli ve besleyici bir diyetin teşvik edilmesi ve obezitenin önlenmesi için bilinçlendirme konusunda çaba gösterilmelidir. Beslenme tercihlerindeki değişiklikler, obezite epidemisiyle mücadelede önemli bir strateji olabilir.

1. Obezite

Obezite kelimesi Türkçe’de “aşırı kiloluluk, şişmanlık” anlamlarına gelmektedir. Latince’ de “obezus” sözcüğünden türetilmiş ve dengeli

1 Öğretim Görevlisi, Hakkâri Üniversitesi, ismaildeniz@hakkari.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-6671-7667

2 Öğretim Görevlisi Doktor, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, muhammetfarukyigit@yyu.edu.tr, ORCID No:0000-0002-3803-6063

beslenmiş anlamına gelir. İngilizce’de ”obesity” kelime ise şişmanlık, “obese” çok şişman ve fazla yüklenme anlamlarına gelmektedir. (Tedik, 2017; Öztepe, 2023). Obezite, bedene alınan kalori miktarı harcanan kalori miktarından çok olması sonucu ortaya çıkan, vücut yağ oranının normalden fazla olması veya anormal bir dağılımı gösteren kronik bir sağlık problemidir. (Deniz ve Oğuzöncül, 2020; Sağlık bakanlığı, 2023). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obezite tanımını, vücuttaki yağ dokusunun sağlığı bozacak şekilde anormal artışı veya birikmesi olarak tanımlar. (DSÖ, 2023).

Obezite, özellikle abdominal obezitenin, metabolik bozukluklara neden olduğu genel bir kabul görmektedir. Bu durumun patofizyolojisi hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Tip 2 diyabetin oluşumuna olan etkisiyle ilgili olarak, serbest yağ asitlerinin rolü bilinmektedir. Dolaşımdaki yüksek serbest yağ asitleri insülin salınımına sebep olmaktadır. İnsülin direnci ve artan yağ asitleri arasında bir bağlantı gözlemlenmiştir. Ayrıca, serbest yağ asitleri organlarda (lipotoksisite veya ektopik yağ depolanması olarak bilinen durum), kasların, karaciğerin ve pankreasın hasarı sonucu fonksiyon kayıplarına neden olabilir. Yağ asitlerinin birikmesi, insülin direnci ve beta hücre yetersizliğinin artması, tip 2 diyabetin ortaya çıkmasına neden olabilir. Yağ dokusundaki artış, özellikle interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin diğer organlardan salınımını artırarak inflamatuvar bir süreci başlatabilir. Aynı zamanda artmış protrombin aktivatör inhibitör-1 salınımının, tromboza yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir. Endotel işlev bozukluğu da koroner kalp hastalığı (KDH) ve hipertansiyona zemin hazırlayabilir. Visseral yağ dokusu, lipolitik uyarılara deri altı yağ dokusuna göre daha çok hassastır. Abdominal yağ dokusunun subkutan yağ dokusundan farklı özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

- Abdominal yağ dokusunda, her bir birime düşen hücre sayısı oldukça yüksektir.
- Abdominal yağ dokusu, daha fazla kan dolaşımına sahiptir.
- Abdominal yağ dokusunda glikokortikosteroid reseptörleri daha fazladır.
- Abdominal yağ dokusunda testosteron reseptörleri daha fazla bulunmaktadır.
- Abdominal yağ dokusu içinde katekolamin lipoliz reseptörü daha fazla bulunmaktadır.
- Portal dolaşıma anatomik olarak abdominal yağ dokusu daha yakın bir yerdedir.

Bu yüzden, visseral yağ dokusu serbest yağ asitlerini dolaşıma daha etkin bir şekilde salma eğilimindedir. Dolaşıma giren serbest yağ asitleri, vücuttaki diğer bölgelerde (kas, karaciğer, pankreas vb.) yağlanmaya sebep olabilir. Abdominal ve viseral yağlanmaya karşı, bacak bölgesindeki yağ dokusu lipolitik uyarılara karşı daha dirençlidir, bu da dolaşıma serbest yağ asitlerinin geçişini sınırlar. Ancak bu durum, kardiyovasküler hastalıklara ve tip 2 diyabete yol açmada rol oynamaz. (Ertem, 2017; TEDM, 2019)

Obezite, sağlığı olumsuz etkileyen karmaşık ve çok yönlü bir hastalık olarak tanımlanır. Bunlar; metabolik, fizyoloji, genetik, sosyo-kültürel ve davranışsal etkileşim sonucu meydana gelmektedir. Obezite hastalığı önlenemez bir hastalıktır. Obezite kişinin yaşam tarzı, beslenme alışkanlığı, genetik faktörler, metabolizmanın hızı bireyin içinde yaşadığı çevre gibi etmenlerin birleşmesiyle şekillenir. (TEMD,2019; WOF,2020). Obezite, dünya genelinde yaygınlaşan bir sağlık sorunu olup artık bir pandemi olarak kabul edilmektedir (ODKR, 2017;). Obezite, bulaşıcı olmayan hastalıkların hızla artışına, hayat kalitesinin düşmesine ve hayat süresinin kısalmasına yol açan önemli bir sağlık sorunudur. DSÖ'nün raporlarına göre, ölümlerin %63'ü bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilişkilidir. Bu ölümlerin temelinde ise tütün ve tütün mamülleri kullanılması, dengesiz ve sağlıksız beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivitenin yetersizliği ve obezitenin olması gibi faktör bulunmaktadır. (WHO,2023). 2015 yılı Global Hastalık Yükü (Global Burden of Disease: GBD) verilerine göre, dünya genelinde obez nüfus 710 milyonu aşmıştır. Bu sayı, 603.7 milyon yetişkin ve 107.7 milyon çocuktan oluşmaktadır. (Collaborators, 2017). DSÖ verilerine göre, 1980 ile 2014 yılları arasında dünya genelinde obezite prevalansının iki katına çıktığı belirtilirken; 2016 yılında 1.9 milyar bireyin, 18 yaş ve üstü nüfusun %39'u fazla kilolu bireyler olduğu ve bu bireylerin 600 milyondan fazlasının %13'ünün yetişkin obez bireyler olduğu rapor edilmiştir. (Collaborators, 2017; Baş, 2018; Güven, 2019; TEMD, 2019; Öztepe, 2023). 2020 yılında ise, 5 yaş altındaki 39 milyon çocuğun çok kilolu veya obez olduğu rapor edilmiştir (WHO, 2023). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022'de yayımlanan Avrupa Bölgesi Obezite Raporu'na göre, Avrupa Bölgesi'ndeki yetişkinlerin %59'u (erkeklerde %63, kadınlarda %54), çok kilolu veya obez olduğunu ifade etmiştir. Her üç çocuktan biri, erkeklerde %29 ve kızlarda %27 oranında çok kilolu veya obez durumda olduğunu ve her on çocuktan birinin de obez olduğu ifade edilmiştir. (WHO, 2022; Demiray, 2023).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde hızla değişen yaşam tarzlar nedeniyle obezitenin halk sağlığını ciddi şekilde tehdit ettiği ve yaygınlığının giderek arttığı önemli bir sorun haline gelmiştir. Türkiye'de yetişkin nüfus içerisinde obezite prevalansı %30'un üzerindedir. Kadınlarda obezite daha yaygın

bir durum olmakla birlikte, günümüzde erkeklerdeki obezite oranındaki hızlı artış da önemli bir gözlem olarak karşımıza çıkmaktadır (TDEM, 2019; Demiray, 2023). 2022'de yayımlanan DSÖ Avrupa Bölgesi Obezite Raporu'na göre, Türkiye, Avrupa Bölgesi'nde obezite görülme oranının en yüksek olduğu ülke olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de yetişkin popülasyonun %66,8'i çok kilolu iken %32,1'i obez olarak sınıflandırılmıştır (WHO, 2022). Türkiye'de obezite konusunda yapılan ülke çapındaki araştırmalardan biri, 1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP-I) Çalışması'dır. Bu çalışmada, 540 merkezli, 20 yaş ve üstü 24.788 kişi üzerinde araştırma yapıp obezite prevalansı %22,3 olarak belirlenmiştir. Bu oran kadınlarda %30, erkeklerde ise %13 olarak bulunmuştur. (Satman ve ark, 2002; TEDM, 2019; Demiray, 2023; Öztepe, 2023) TURDEP-I Çalışması'nın ardından 12 yıl sonra gerçekleştirilen TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite prevalansı toplum genelinde %35 olarak saptanmıştır. Kadınlarda bu oran %44 iken, erkeklerde %27 olarak belirlenmiştir (Satman, 2016). TURDEP-II Çalışması'nın sonuçlarına göre, TURDEP-I katılımcılarına ait standardize edilmiş ve karşılaştırılmış verilere göre, yetişkinler arasında obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği bildirilmiştir. Cinsiyetlere göre incelendiğinde, kadınlarda obezite oranında %34, erkeklerde ise %107'lik bir artış tespit edilmiştir. Obezite prevalansının, kadınlarda 45-74 yaş aralığında %50'yi, erkeklerde ise 45-64 yaş aralığında %30'u aştığı ancak yaş ilerledikçe azaldığı belirlenmiştir. (TEDM, 2019). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2016 yılında Sağlık Araştırması sonuçlarına göre; 15 yaş ve üzeri popülasyonunda obezite oranı %19,6 iken, 2019 yılında bu oran %21,1 olarak kaydedilmiştir. 2019 yılında cinsiyet bazında bakıldığında, kadınların obezite oranı %24,8 ve çok kilolu oranı %30,4 iken; erkeklerde ise obezite oranı %17,3 ve çok kilolu oranı %39,7 olarak tespit edilmiştir. (TÜİK, 2023).

1.1. Obezite Artış Nedenleri

Dünya genelinde, obezite önemli bir morbidite ve mortalite riski oluşturan karmaşık bir sağlık sorununu simgeler. Tek bir nedene bağlanamayan bu durum, kardiyolojik, endokrinolojik ve ortopedik birçok sorunu beraberinde getirir. Obezite, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek fiziksel, ruhsal ve sosyal yaşamlarında sorunlara neden olan bir sağlık sorunudur. (Altun,2014; Aydın, 2019; Öztepe, 2023). Obezite prevalansındaki artışın temel nedenleri arasında, ulaşım, eğlence, beslenme, üretim ve tarım sektörlerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte yaşam biçiminin kolaylaşması ile fiziksel aktivitenin azalması önemli bir

rol oynamaktadır. (The GBD, 2017; TEDM, 2019). Ayrıca, beslenme alışkanlıklarındaki hızlı değişimler de obezitenin yaygınlaşmasında etkili olmaktadır. Ayaküstü (fast-food) kültürünün ve hazır gıdaların yaygınlaşması, genellikle yüksek kalorili ve düşük besin değerine sahip gıdaların tüketimini artırmıştır. Şekerli içecekler, işlenmiş gıdalar ve yağlı atıştırmalıkların sık tüketimi, enerji alımını artırarak kilo artışına neden olabilir. Buna ek olarak fast-food tüketilen sağlıksız besinler, genellikle rafine karbonhidratları içeriği fazla olan, bitkisel liflerden yoksun, çok yağlı ve enerjileri yoğun olmalarıyla obeziteye neden olan en önemli etkenlerden biridir. Bu tip beslenme tarzı, besin dengesizliği ve yüksek kalori alımı nedeniyle obezite riskini artırabilir. Obezitenin artmasında önemli bir faktör olarak öne çıkan durum, boş zamanlarını basitçe doldurulmasını sağlayan akıllı cep telefonlar, bilgisayar, tablet, televizyon gibi gelişmiş teknolojik araçların yaygın kullanımınıdır. Bu teknolojik araçlar, bireylerin fiziksel aktivitelerini azaltarak, daha pasif bir yaşam tarzına yönlendirebilir ve dolayısıyla obezite riskini artırabilir. (Gotoh ve ark. 2018; Le Gresley ve ark. 2021; Leong, 2021). Obezite artış nedenleri arasında genetik faktörler, çevresel etki ve kişinin psikosoyal etmenleride yer almaktadır. OECD'nin 2017 raporuna göre, 2014 yılı ortalamalarına dayanarak, OECD ülkelerindeki yetişkinlerin %66,5'i orta düzeyde fiziksel aktivite gerçekleştirirken, Türkiye'de bu oran %62,5 olarak belirlenmiştir. Dünya ortalamalarına baktığımızda, özellikle kadınlarımızdaki obezite prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir. Araştırmalar, Türk kadınlarında obeziteyle ilişkilendirilen faktörler arasında, fiziksel aktivite eksikliği, çok sayıda doğum sayısı, uzun süren emzirme dönemleri, kısa doğum aralıkları, hipertansiyon ve diyabet gibi yandaş hastalıklar, psikolojik ve nöroloji sorunlardan dolayı antidepresan, anti epileptik gibi ilaçların kullanılması, gelir ve eğitim düzeylerinin düşük olması gibi etmenler önemli ölçüde etkili olduğunu düşündürmektedir (Schwartz ve ark., 2017; TEDM 2019).

1.2. Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Toplumda yaygın bir sağlık sorunu olan obezitenin tanısında kullanılacak yöntemin, kolay, pratik, maliyet etkili, güvenilir, her yaş grubuna uygun ve takibi kolay olması gerekmektedir. Obezitenin belirlenmesinde sıklıkla başvurulan antropometrik ölçümler; bireyden alınan ölçümlerle, bireyin içinde bulunduğu toplumun standart verileri göz önünde bulundurularak yapılan tahminlere dayalı saptamaları içermektedir. (Kaya, 2019; TEDM, 2019).

1.2.1. Beden kitle indeksi (BKİ)

Klinik en çok kullanılan değerlendirme aracı beden kitle indeksi (BKİ) ölçümüdür. BKİ, beden ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölmesinden elde edilen bir antropometrik ölçümdür. Beden kitle indeksi, bireylerin zayıflık durumlarını, boy-ağırlık dengelerini, obezite düzeylerini ve beslenme alışkanlıklarını gösteren bir ölçüdür. (Küçükdağ, 2018; Dönemez, 2019; İşler ve ark., 2020).

- BKİ 18,5'in altında Zayıf
- BKİ 18,5–24,9 Normal ağırlık
- BKİ ≥ 30 Obezite
- BKİ 25,0–29,9 Obezite öncesi
- BKİ 30,0–34,9 Obezite sınıfı I
- BKİ 35,0–39,9 Obezite sınıfı II
- BKİ 40'tan büyük veya ona eşit Obezite sınıfı III

olarak değerlendirilir. (Küçükdağ, 2018; ICD-11, 2023).

1.2.2 Bel Çevresi/ Boy Oranı

Abdominal yağlanma, obezitenin önemli bir diğer yönünü oluşturmaktadır. Obezitenin ve buna bağlı olarak abdominal yağlanmanın değerlendirilmesi için kullanılacak başka bir ölçüm yöntemi, bel çevresi ölçümüdür. Hastalıkların risk düzeylerinin değerlendirilmesinde bel çevresinin /boy oranı, en kritik yöntemlerden biridir. Bel çevresinin boy uzunluğuna bölüldüğünde, oranının $\geq 0,5$ olması durumunda, karın bölgesindeki yağlanmanın bir belirtisi olarak kabul edilir (Küçükdağ, 2018; TEDM,2019; Ötepe, 2023). Karın içi yağ birikimi ile bel çevresi ölçümleri arasında bir ilişki bulunmaktadır. Bel çevresi ölçümü, superior iliak kristal hizasından yapılmalıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında metabolik sendromun tanımlarken, obezite tanımında bel çevresi kesim noktalarının nüfusa özgü olarak kullanılmasını önermiştir. Avrupa'da obezite tanısında kullanılan bel çevresi ölçütleri, erkeklerde ≥ 94 cm ve gebelik dışındaki kadınlarda ≥ 80 cm olarak belirlenmiştir. DSÖ'nün Amerikan popülasyonu için belirlenen değerler ise; erkekler için bel çevresi ≥ 102 cm ve kadınlar için bel çevresi ≥ 88 cm olarak kabul edilmiştir. Türk toplumu için gerçekleştirilen iki ayrı çalışmanın yayınlanmamış TURDEP verilerine göre, erkekler için bel çevresi ölçütleri ≥ 96 cm, kadınlar için bel çevresi ölçütleri ≥ 90 cm olarak belirlenmiştir. Ayrıca, yayınlanmış TEMD obezite çalışma grubu verilerine göre, erkekler için bel çevresi ≥ 100 cm ve

kadınların bel çevresi ≥ 90 cm olması durumunda bunu abdominal obezite kriteri değerlendirmesi olarak önerilmiştir. (Hastuti ve ark. 2017; Brończyk-Puzoń ve ark., 2017; TEDM, 2019; Demiray ve ark., 2023).

1.2.3. Kalça Çevresi /Boy Oranı

Literatürde yeterli çalışma olmamakla birlikte, kalça / boy oranının erkeklerde kadınlara göre daha düşük seviyede olduğu bilinmektedir. Kalça çevresinin boya bölünmesiyle elde edilen değer, boyun kareköküne bölünerek çıkan sonuçtan 18 çıkarılarak, beden yağ dokusu indeksi (BAİ) olarak adlandırılan bir değer bulunur (Küçükdağ, 2018; İşler ve ark., 2023).

1.2.4. Deri Kıvrımı Ölçümü

Subkütanöz yağ dokusunun belirlenmesinde kullanılan en etkili antropometrik ölçümler, deri kıvrım kalınlığı ölçümleridir. Bu ölçümler, skinfold caliper adı verilen bir aletle gerçekleştirilir. Triceps, subscapular, suprailiac ve biceps deri kıvrım kalınlıkları, bu ölçümler arasında yer almaktadır. Elde edilen değerler, bireyin cinsiyeti ve yaşına bağlı olarak farklılık göstermektedir. (Taşlı, 2018).

2. İşlenmiş Gıda

Gıdaların işlenmesi, tarih öncesi dönemden günümüze kadar süregelen bir eylemi ifade eder. Bu süreç, gıdaların tüketimini, pişirilmesini ve depolanmasını kolaylaştırmak amacıyla gerçekleştirilen çeşitli işlemleri içerir. Isıtma, öğütme, dondurma, yıkama, fermantasyon ve paketlenme gibi adımlar, gıda işleme sürecinde kullanılan yöntemlerden sadece birkaçıdır. Bu yöntemler, gıdaların dayanıklılığını artırmak, kullanımını kolaylaştırmak ve besin değerini korumak amacıyla uygulanır. Gıda işleme, insanların beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzlarındaki değişikliklere paralel olarak sürekli evrim geçirmiştir. (Okyar, 2023). İlkel toplumlarda gıdaların işlenmesi, bir dizi önemli işlevi yerine getirmiştir. Bu işlevler arasında çeşitli patojenlerin ortadan kaldırılması, yiyeceklerin depolama süresinin uzatılması, sindirimin kolaylaştırılması ve besinlerin biyoyararlanım oranlarının artırılması yer almaktadır. Gıdaların işlenmesi, bu toplumlarda sağlıklı bir beslenme ve gıda güvenliği sağlamak amacıyla evrimsel olarak gelişmiş ve kültürel olarak benimsenmiştir. İnsanlık, avlayıcı-toplayıcı toplumlardan başlayarak endüstriyel devrimle birlikte gelen nüfus artışına kadar, tarihsel süreçte bir dizi yiyecek kıtlığıyla karşılaşmıştır. Bu zorlukların üstesinden gelmek için, sadece gıda üretimindeki artışla değil aynı zamanda gelişen gıda işleme sistemleriyle de başarıyla başa çıkabilmiştir. (Augustin, 2016; Askari ve ark., 2020) İnsan nüfusunu beslemekle görevli olan üretim-tüketim hattı, günümüzde tarım,

bilim ve teknolojinin entegre olduğu karmaşık bir oluşumdur. Gıda bilimi artık sadece çiftçilerle sınırlı kalmayıp fizik, kimya, mühendislik, biyoteknoloji, mikrobiyoloji ve toksikoloji gibi çeşitli alanları da içermektedir. (Costard ve ark, 2017 Kliemann ve ark., 2022). Endüstrileştirilmiş gıda işleme ve işleme tekniklerinin sağlıklı beslenme üzerinde hem pozitif hem de negatif etkileri bulunmaktadır. Gıdaların raf ömürlerini uzatmak için kullanılan ısı uygulaması, yapılan araştırmalar neticesinde yüksek ısı maruziyetinin çeşitli besin kayıplarına yol açtığını ve aynı zamanda mutajenik ve karsinojenik moleküllerin oluşumuna neden olduğunu göstermektedir. (Augustin, 2016; Costard ve ark, 2017; Askari ve ark., 2020; Kliemann ve ark., 2022). Gıda işleme ve paketleme teknolojisinin ilerlemesi, üretim sürecinde tüketilebilir materyal kaybını azaltma ve ürünlerin küresel taşınabilirliğini artırma konularında önemli avantajlar sunmuştur. Yine de, bu gelişmelerin bir sonucu olarak, metal, cam ve plastik gibi malzemelerden kaynaklanan atık miktarında bir artış gözlenmektedir (Monteiro, 2019).

Araştırmacılar, genellikle kilo alımı ve obezite riski ile bağlantılı olan diyet faktörlerini tanımlamak için genellikle besinlere, gıdalara veya diyet kalıplarına odaklanmışlardır (Tapsell ve ark. 2016). Yeni yapılan araştırmalar ise, gıda işlemenin rolünü incelemeye başlamışlardır (PAWHO, 2015; Tapsell ve ark. 2016; Monteiro ve ark., 2017). Son yıllarda, küresel gıda sistemleri, gıda işleme ve teknolojisindeki ilerlemeler nedeniyle önemli değişikliklere uğramıştır. Bu değişiklikler, yüksek düzeyde işlenmiş gıdaların daha fazla bulunabilir, ulaşılabilir ve pazarlanabilir hale gelmesiyle sonuçlanmıştır (Zobel ve ark., 2016; Poti ve ark., 2017).

“Batı diyeti” olarak bilinen beslenme tarzı, literatürde genellikle işlenmiş gıda tüketimi ile ilişkilendirilir. Bu diyet türü, yüksek enerji yoğunluğuna sahip, çeşitli işlemlerden geçmiş, raf ömrünü uzatan ve lezzeti düzenleyen katkı maddelerini içeren gıdaları kapsamaktadır. Batı diyetiyle bağlantılı olan işlenmiş gıdalarda, monosodyum glutamat, eklenmiş şeker, doymuş yağlar, hidrolize edilen protein, tuz, kıvam arttırıcılar ve tatlandırıcılar gibi maddeler bulunmaktadır (Monteiro ve ark., 2019). İşlenmiş gıdalara eklenen şeker, fazla fruktozlu mısır şurubu ve hidrolize edilen protein, günlük olarak alınması gereken ortalama kalori alımı düşük olan ülkelerde takviye edici gıda olarak işlev görebilir. Ancak, bu maddelerin aşırı tüketimi, gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda obezite, diyabet, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi metabolik patolojilerle ilişkilendirilmiştir (Hall ve ark., 2019; Paglia, 2019). Zaman içinde giderek karmaşık hale gelen işleme yöntemleri, gıdanın yapısını, besin içeriğini ve tadını değiştirmiştir (Wahlqvist, 2016; Hall ve ark., 2019; Paglia, 2019). Tamamen veya minimum düzeyde işlenmiş gıdaları içeren ve evde yemek pişirmeyi ve yiyecek hazırlamayı vurgulayan

geleneksel diyetlerin yerini, endüstriyel olarak işlenmiş ve hazırlanmış gıda ürünlerinden oluşan diyetler almaktadır (Moubarac ve ark., 2014; PAWHO, 2015; Monteiro ve ark., 2019). Modern toplumlarda tüketilen neredeyse tüm gıdalar “işlenmiş gıdalar” olarak kabul edilebilir, ancak bu işlenmiş gıdalar, üretimlerinde kullanılan işlemenin türü ve amacı açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Gıda işlemenin beslenme kalitesi ve sağlık üzerindeki etkisini anlamak için, gıdaların sınıflandırılmasında farklı işleme düzeylerini ayırt etmeye ihtiyaç vardır (Zobel ve ark., 2016; Poti ve ark., 2017). Gıda işlemeyi değerlendirmek için en yaygın kullanılan sistem olan NOVA sınıflandırma şeması, gıda işleme seviyelerini değerlendirmek için spesifik, tutarlı ve kapsamlı bir çerçeve olarak kabul edilmektedir (Poti ve ark., 2017; Hall ve ark., 2019; Paglia, 2019).

2.1. NOVA İşlenmiş Gıda Sınıflandırma Sistemi

NOVA İşlenmiş Gıda Sınıflandırma Sistemi, besinleri endüstriyel işleme tabi tutulan nitelikleri ve amaçlarına göre gruplandıran bir besin sınıflandırma sistemidir; bu aynı zamanda bir kısaltma değildir. NOVA tarafından tanımlanan besin işleme, besinlerin doğasından ayrıldıktan sonra, tüketilmek üzere hazırlanmadan veya ek olarak tüketilmeden önce uygulanan fiziksel, biyolojik ve kimyasal süreçleri içerir (Monteiro ve ark., 2017). Bu sınıflandırma yaklaşımı, sağlığı geliştirecek diyet örüntülerine odaklanarak besin öğelerinin alımından ziyade, besinleri işlenme derecelerine göre sınıflandırmaktadır. Dünya genelinde tüketilen yüksek kalori yoğunluğuna sahip, rafine nişastalı ve tuzlu işlenmiş gıdaların metabolik, gastrointestinal ve kardiyak hastalıklarla olan bağlantıları, literatürde giderek artan bir öneme sahiptir. Fakat, yapılan araştırmalar bu tür gıdaların nasıl bir işlemlerden geçtiğini ve ortakkabul edilen katkı maddelerini standart bir yöntemle nasıl kategorize edileceğini belirlememektedir (Poti ve ark.,2017; TÜBER, 2022; Okyar ver ark., 2023). NOVA işlenmiş gıda sınıflandırması, gıda ürünlerini işlenme seviyelerine göre değerlendiren dört ana grup altında gruplandırmaktadır (Monteiro ve ark., 2017).

2.1.1. Grup-1: İşlenmemiş ve Yalın İşlenmiş Gıdalar

İşlenmemiş gıda, bitkilerin meyve, tohum, yaprak ve kökleri gibi tüketilebilen kısımları, işlenmemiş gıdalar kapsamında yer alır. Süt, yumurta gibi çiğ tüketilebilen hayvansal gıdalar da bu sınıfa dahildir. Yalın işlenmiş gıdalar, işlenmemiş gıdaların, istenmeyen/yenilemeyen parçaların uzaklaştırılması ve tüketilmeye uygun hale getirilmesi amacıyla basit aletlerle gerçekleştirilen kurutma, dondurma, soğutma, kaynatma, ezme, pastörize etme, filtreleme, fermantasyon ve öğütme gibi işlemleri içerir.

Bu yöntemlerde, besinlere herhangi bir tuz, şeker, yağ veya diğer katkı maddeleri eklenmeksizin işlemler gerçekleştirilir. Ana hedef, besinlerin ömrünü uzatmak, depolamak ve çoğu zaman hazırlık süreçlerini daha kolay ve çeşitli hale getirmektir (Monteiro ve ark., 2019).

2.1.2. Grup-2: Yemeklerde Kullanılan İşlenmiş Gıdalar

İkinci gruptaki yemeklerde kullanılan işlenmiş gıdalar, pres yapma, saflaştırma, santrifüj, ekstraksiyon gibi endüstriyel işlemlerle üretilen işlenmiş içerikleri içerir. Bu kategorideki besinler, birinci grupta bulunan besinlerin endüstriyel işlemlerden geçirilmesi sonucunda ortaya çıkar. Yalın ve işlenmemiş gıdaların genellikle hazırlanması, marine edilmesi ve pişirilmesinde kullanılan malzemelerdir. Bu ürünler genellikle ürünlerin raf ömrünü uzatmak, doğal özelliklerini muhafaza etmek ve mikroorganizma üremesini engellemek amacıyla kullanılan katkı maddelerini içerebilir. İşlenmiş yemek malzemeleri arasında bitki özlü yağlar, rafine şeker ve tuz, tereyağı, çeşitli tohum ve meyve şurupları, kabuklu yemiş ezmeleri, bal, pekmez, ve nişasta bulunabilir. (Monteiro ve ark., 2019; Okyar ve ark., 2023; Özdemir ve ark., 2023).

2.1.3. Grup-3: İşlenmiş Gıdalar

İkinci gruptaki işlenmiş gıdalar, tuz, şeker ve diğer maddelerin birinci grup esinlere eklenmesiyle üretilen endüstriyel ürünleri temsil eder. Bu ürünler, konserveleme gibi yöntemleri kullanabilir veya ekmekler ve peynirler için alkolik olmayan fermantasyon sürecini içerebilir. Gıda işleme teknikleri, işlenmemiş/yalın gıdaların dayanıklılığını artırmayı, duyu özelliklerini düzenleyerek veya artırarak daha tüketilebilir hale getirmeyi amaçlamaktadır. Konserve sebzeler, salamura gıdalar, şeker ve tuz eklemeli yağlı tohumlar, tuzlanmış, kurutulmuş, et ve balık ile paketli olmayan taze ekmekler, işlenmiş gıdalara örnek olarak verilebilir (Monteiro ve ark., 2019; Okyar ve ark., 2023; Özdemir ve ark., 2023).

2.1.4. Grup-4: Ultra İşlenmiş Gıdalar

Ultra işlenmiş gıdalar, içerdikleri gazlı içecekler, paketlenmiş tuzlu ve tatlı atıştırılabilir ürünler, üzerinde yeniden yapılandırılmış hayvansal ürünler, önceden hazırlanmış besinler ve ön-pişirilmiş dondurulmuş besinler olarak tanımlanmaktadır. Ultra işlenmiş gıdalar grup 3 ile karşılaştırıldığında, bütünlüğü bozulmuş grup 1 ve 2 gıda türevleri bulunmaktadır. Ultra işlenmiş gıdalara örnek olarak izole edilmiş kazein, gluten, laktoz ve whey gibi protein türevi destekleyici ürünler; ek şeker, fazla fruktozlu mısır şurubu ve maltodekstrin gibi sentetik tatlandırıcılar; jelatin, sodyum karboksimetil

selüloz ve pektin gibi düzenleyici ve antimikrobiyal olarakta titanyum dioksit gibi ajanlar eklenmektedir. Ayrıca kullanılan ısı işleme yöntemleri ve rafine yağlar nedeniyle nitrozaminler ve furan gibi genotoksiteye nedene olan bileşiklerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Ultra işleme, diğer besin gruplarını tamamen değiştirmeye yönelik olarak tasarlanmış, markalı, sağlam, tüketim için hazır, lezzetli ve düşük maliyetli içeriklerle yüksek kar marjlı besinler üretmeyi amaçlar. Bu besinler genellikle çekici ambalajlarla öne çıkar ve etkili pazarlama stratejileriyle geniş bir tüketici kitlesine ulaşmayı hedefler (Monteiro ve ark., 2019; Okyar ve ark., 2023; Özdemir ve ark., 2023).

3. İşlenmiş Gıdalarının Obezite İle İlişkisi

Obezite, küresel anlamda önemli bir toplum sağlığı sorununu temsil etmektedir ve 20 yaş ve üzeri yetişkin nüfusun %12.0'sinden fazlası obezdir. Obezite oranlarında artışın devam etmesi beklenmekte olup, 2025 yılına kadar dünya genelindeki yetişkin nüfusunun %19.5'ini etkilemesi öngörülmektedir. Obezite, hem bir hastalık olarak hem de kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve belirli kanser türleri gibi diğer bulaşıcılığı olmayan hastalıklar için bir risk etmeni olarak kabul edilmektedir. (Afshin ve ark., 2015; Di Cesare ve ark., 2016; Passos ve ark., 2022).

Obezitenin yaygınlığındaki artış, giderek endüstrileşen bir gıda sistemine paralel olarak meydana geldi. Bu sistem, genellikle mısır, soya ve buğday gibi yüksek verimli ve ucuz tarımsal "girdilerin" büyük ölçekli üretimini içermekte ve bu girdiler rafine edilip işlenerek 'katma değerli' yiyeceklerin bolluğunu ortaya çıkarmaktadır. Ultra işlenmiş gıdalar dünya genelinde daha yaygın hale gelmiş durumda, Amerika'da tüketilen kalorilerin büyük bir kısmını oluşturmakta ve çeşitli olumsuz sağlık sonuçları ile hatta ölümle ilişkilendirilmiştir (Martinez Steele ve ark., 2016; Mendonca ve ark., 2017; Fiolet ve ark., 2018; Schnabel et al., 2019). Ultra işlenmiş gıdalar genellikle yüksek kalorili, tuzlu, şekerli ve yağlı olmaları nedeniyle aşırı yeme eğilimini kolaylaştırabilir ve obezitenin gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca, bu gıdaların patolojik yeme davranışına neden olabilecek şekilde tasarlandığı ve aşırı iştah özelliklerine sahip olabileceği öne sürülmüştür. Buna ek olarak, ultra işlenmiş gıdaların barsak-beyin sinyallerini bozabileceği ve gıda takviyesi ile genel alımı, gıdanın lezzet veya enerji yoğunluğundan farklı mekanizmalar aracılığıyla etkileyebileceği teorik olarak düşünülmektedir (Moubarac, 2015; Poti ve ark., 2017; Schulte ve ark., 2017; Kevin ve ark., 2019; Small ve ark., 2019). Bu doğrultu yapılan çalışmalar, ultra işlenmiş gıdaların artan tüketimi, obezite ile ilişkilendirilmiştir (Mendonça ve ark., 2016; Costa ve ark., 2018; Juul ve ark., 2018). Endüstriyel formülasyonlar olarak kullanılan tuz, şeker, yağlar ve özellikle katkı maddeleri gibi az işlenmiş

gıdaların duyuşal özelliklerini taklit etmek amacıyla bu tür gıdalar içerir. Ultra işlenmiş gıdaların yüksek oranda bulunduğu diyetler, besin açısından dengesiz olma eğilimindedir, pasif ve aşırı yiyecek ve içecek tüketimini teşvik eder ve bu nedenle sağlığa zararlıdır (Mendonça ve ark., 2016; Passos ve ark., 2022).

Ultra işlenmiş gıdalar genellikle endüstriyel olarak üretilmiş, “hemen tüketilmeye hazır” veya “hemen ısınmaya hazır” endüstriyel formülasyonlardan türetilen ve bütün gıda içeriği minimum düzeyde olan hazırlıklar olarak tanımlanır; bu ürünler genellikle gıdalardan türetilmiş maddeler ve katkı maddeleri içerir (Martinez Steele ve ark., 2016; Monteiro ve ark., 2017). Bu tanıma göre, ultra işlenmiş gıdalar genellikle eklenmiş şeker, tuz, besin enerji yoğunluğu, doymuş ve trans yağlar bakımından yüksekken; diğer taraftan, lif, protein, mikrobeyin maddeleri ve fitokimyasallar bakımından düşük içerik gösterirler (Bielemann ve ark., 2015; Martinez Steele ve ark., 2016). Bu bağlamda son zamanlarda, ultra işlenmiş gıdaların aşırı kilo ile olası bir ilişkisi daha geniş bir şekilde tartışılmaktadır. Birçok çalışma, ultra işlenmiş gıdaların aşırı vücut ağırlığı ile ilişkilendirildiğini öne sürmektedir. Bununla birlikte son araştırmalar, ultra işlenmiş gıda tüketiminin obezite ve aşırı vücut ağırlığı ile ilişkisi konusunda oldukça tutarlı bir destek sağlamaktadır (Askari ve ark., 2020). Ultra işlenmiş gıdalar ile obezite arasında pozitif bir ilişkiyi destekleyen giderek artan bir kanıt bulunmaktadır. Bu konuda yapılan birçok ulusal temsilci kesitsel çalışma, ultra işlenmiş gıdaların tüketimi ile daha yüksek vücut kitle indeksi veya bel çevresi ve obezite prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ülkeler arasında Avustralya, Brezilya, Kanada, ABD ve Birleşik Krallık yer almaktadır. Ayrıca, Fransa, İspanya ve Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen prospektif kohort çalışmalarında, daha yüksek oranda ultra işlenmiş gıdalar tüketen katılımcıların, daha az tüketenlere göre daha yüksek bir BKİ değere sahip oldukları veya aşırı kilolu/obez olma riski taşıdığı görülmüştür. Son zamanlarda ABD'de yapılan bir randomize kontrollü çalışma, daha yüksek miktarda ultra işlenmiş gıda tüketiminin artmış enerji alımına ve vücut ağırlığı artışına neden olduğunu göstermiştir (Fiolet ve ark., 2018; Adjibade, ve ark., 2019; Martínez Steele ve ark., 2019; Rico-Campa ve ark., 2019; Srour ve ark., 2019; Sung ve ark., 2021).

Araştırmalar, aşırı işlenmiş gıda alımının diyetlerin genel kalitesini bozduğunu ve daha obezogenik hale getirdiğini sürekli olarak göstermektedir (Moubarac ve ark. 2016; Louzada ve ark. 2017; Steele ve ark. 2017). Bu gıdalara dayalı diyetler enerji açısından yoğun, serbest ve eklenmiş şekerler, doymuş ve trans yağlar bakımından zengin, çoğu mikro besin ve diğer biyoaktif bileşikler, lif ve protein açısından ise fakirdir (Moubarac ve ark.

2016; Louzada ve ark. 2017; Steele ve ark., 2017). Aşırı işlenmiş gıdaların tüketimi aynı zamanda diyetle ilişkili kronik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. İspanya'daki boylamsal çalışmalar, aşırı işlenmiş gıda tüketiminin aşırı kilo, obezite ve hipertansiyon riskini artırdığını göstermektedir (Mendonça ve ark. 2016). Fransa'da yapılan bir kohort çalışması, aşırı işlenmiş gıda tüketiminin bazı kanser türlerinin riskini artırdığını göstermektedir (Fiolet ve ark. 2018). Kesitsel çalışmalar ise aşırı işlenmiş gıda tüketimini obezite, metabolik sendrom ve dislipidemilerle ilişkilendirmiştir (Rauber ve ark. 2015). İşlenmiş gıdaların obeziteyi etkisiyle alakalı yapılan diğer araştırmalar ise; Avrupa'nın 19 ülkesini kapsayan kesitsel çalışmada; Avrupa'da ev başına düşen ortalama ultra işlenmiş gıda tüketimi %26,4 olarak belirlenmiştir. Ultra işlenmiş gıdanın hane başına düşen ortalama tüketim oranları, Portekiz'de %10,2, İtalya'da %13,4, Almanya'da %46,2, İngiltere'de %50,4 şeklindedir. Yapılan düzeltilmiş modellerde, UİG tüketimindeki her %1'lik artışın obezite oranını %0,25 oranında artırdığı bildirilmiştir (Monteiro ve ark., 2019). Kolombiya da 223 kişi yapılan çalışmada ise; 5 ile 12 yaş arası okul dönemi çocuklar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, günlük enerji alımının %34,4'ünün ultra işlenmiş gıdaların oluşturduğu belirlenmiştir. Besin değeri düşük olan bu ultra işlenmiş gıdaların, okul öğrencileri arasında yüksek oranda tüketilmesinin gelişim ve sağlık üzerinde istenmeyen etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (Cornwell ve ark., 2018).

İşlenmiş gıdaların aşırı tüketilmesi obeziteyi artmasına neden olmaktadır. Obezite hastalığı günümüzde giderek artan ve beraberinde birçok hasatlık eşlik etmektedir. Obez kardiyometabolik hastalığın riskini artırmasına, karbonhidrat metabolizması normal işlevini sürdürse dahi insülin direnci ve adipokinlerin artmasına sebep olmaktadır. İnsülin direncinin ve adipokinlerdeki artış, endotelial disfonksiyona, hipertansiyona, vasküler inflamasyonun gelişmesine neden olabilir. Bununla birlikte obezite sistemik birçok hastalığın meydana gelmesine sebep olur. Sonuç olarak, obezite ile işlenmiş gıdalar arasındaki ilişki, bir dizi bilimsel çalışma tarafından desteklenmektedir. Yapılan gözlemler, ultra işlenmiş gıdaların tüketiminin artmasıyla aşırı kilo ve obezite riskinin arttığını göstermektedir. Bu gıdaların çoğunlukla çok yağlı, tuzlu şekerli, düşük lif içeriğine sahip olduğu ve çeşitli kimyasal katkı maddeleri içerdiği bilinmektedir. Ayrıca, bu gıdaların fazla enerji yoğunluğu olması ve sağlıklı beslenmeyle uyumsuz olmaları nedeniyle obezite epidemisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak, obezite kompleks bir sorun olup birden çok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle, obeziteyi anlamak ve önlemek için bireylerin beslenme alışkanlıklarını değerlendirmek ve sağlıklı yaşam tarzı seçimlerini teşvik etmek önemlidir.

Kaynaklar;

- Adjibade M, Julia C, Alles B, Touvier M, Lemogne C, Srouf B, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, Kesse-Guyot E. (2019). Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet- Sante cohort. *BMC Med*, 17, 78.
- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. (2017). GBD. (2015) Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 377, 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal614362>.
- Altun H, Karip AB, Kafkas Çelik H. (2014). Bariatrik Cerrahi. *Boğaziçi Tıp Dergisi*, 1(3), 122-126.
- Askari M, Heshmati J, Shahinfar H, Tripathi N, Daneshzad E. (2020). Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Obesity*, 44, 2080–2091 <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00650-z>
- Augustin MA, Riley M, Stockmann R, Bennett L, Kahl A, Lockett T et al. (2016). Role of food processing in food and nutrition security. *Trends Food Sci Technol*. 56, 115-25.
- Aydın M, Tomar Bozkurt H, Çalışır, A., Yılmaz, H. (2019). Bariatrik Cerrahi Adayı Hastaların Psikiyatrik Açıdan Değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 29 (3), 130-138
- Baş, B. (2018). Obezite Cerrahisi Öncesi ve Sonrası Hastaların Yaşam Kalitesi. T.C. Maltepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2018.
- Bielemann RM, Motta JVS, Minten GC, Horta BL, Gigante DP. (2015). Consumption of ultra-processed foods and their impact on the diet of young adults. *Revista de saude publica*, 49:28.
- Brończyk-Puzoń A, Jagielski P, Kulik-Kupka K, et al. (2017). Usefulness of a new anthropometric indicator - VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*, 26(5), 825-828.
- Collaborators GO. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal Of Medicine*, 377(1): 13-27.
- Costa CS, Rauber F, Leffaa PS, Sangallia CN, Campagnolo PDB, Vitolo MR. (2018). Ultra-processed food consumption and its effects on anthropometric and glucose profile: a longitudinal study during childhood. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*, 29(2),177e84. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.11.003>.
- Costard S, Espejo L, Groenendaal H, Zagmutt FJ. (2017). Outbreak-Related Disease Burden Associated with Consumption of Unpasteurized Cow's

- Milk and Cheese, United States, 2009-2014. *Emerg Infect Dis*, 23, 957-64.
- Demiray G, Yorulmaz F (2023). Halk Sağlığı Bakışıyla Obezite Yönetimi. Sağlık Bilimlerinde Değer, 13(1): 147-155. doi: <https://dx.doi.org/10.33631/sabd.1101432>
- Deniz S, Oğuzöncül AF. (2020). Bir İlçede Yaşayan Erişkinlerde Obezite Sıklığı ve İlişkili Faktörler. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 5(1), 53-61.
- Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 387, 1377-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).
- Dönmez Ç. (2018). Obezite ve Anemi ilişkisinin Farklı Antropometrik Yöntemler ile Değerlendirilmesi. *Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul*.
- Ertem M. (2017). Obezite Epidemiyolojisi ve Korunma. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, 5: 5; 21-30.
- Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Alle`s B, Me jean C, Deschasaux M, Fassier P, Latino-Martel P, Beslay M, et al. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ*, 360, k322
- Gotoh N et al. (2018). Study of trans fatty acid formation in oil by heating using model compounds. *J Oleo Sci* 67, 273–281
- Güven, B. (2019). Bariatrik Cerrahi Komplikasyonları ve Hemşirelik Bakımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 16(2): 139-143.
- Hall et al., (2019). *Cell Metabolism* Published by Elsevier Inc, 30, 67–77 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>.
- Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. (2017). Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults. *Asia Pac J Clin Nutr*, 26(4), 650-656.
- ICD-11 (International Classification of Diseases). (2023). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F149403041>. Erişim tarihi, 09.12.2023.
- İşler S, Koç F, Özkoçak V. (2020). Obezitenin Antropolojik Açından Değerlendirilmesi. *International Social Mentality and Researcher Thinkers Journal*, 6(31), 639-646.
- Juul F, Martinez-Steele E, Parekh N, Monteiro CA, Chang VW. (2018). Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *Br J Nutr*, 120(1), 90-100.

- Kaya F. (2019). Lise Öğrencilerinde Vücut Kompozisyonu ve Obezite Prevalansının Biyoelektrik İmpedans Analiz Yöntemiyle Araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.
- Kevin D, Ayuketah HA, Brychta R, ..., Walter PJ, Yang S, Zhou M. (2019). Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metabolism*. 30, 67–77 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>.
- Kliemann N, Al Nahas A, Vamos EP, Touvier M, Kesse-Guyot E, Gunter MJ et al. (2022). Ultra-processed foods and cancer risk: from global food systems to individual exposures and mechanisms. *Br J Cancer*, 127,14-20.
- Küçükdağ HN. (2018).Normal Kilolu ve Fazla Kilolu Kadınlarda Vücut Yağ Oranının Antropometrik ve Metabolik Parametrelerle İlişkisi; Normal Kilolu Obezite Kavramı. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Düzce.
- Le Gresley A et al. (2021). “Real-world” evaluation of lipid oxidation products and trace metals in French fries from two chain fast-food restaurants. *Front Nutr*, 5(8), 620952. doi: 10.3389/fnut.2021.620952
- Leong XF. (2021). Lipid oxidation products on inflammation-mediated hypertension and atherosclerosis: a mini review. *Front Nutr* 8, 717-740
- Louzada, MLC, Ricardo CZ, Steele EM, et al. (2017). The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutrition*, 21(1), 94–102.
- Martinez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML, Moubarac JC, Mozaffarian D, Monteiro CA. (2016). Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 6, e009892.
- Martínez Steele E, Juul F, Neri D, Rauber F, Monteiro CA. (2019). Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. *Prev. Med*, 125, 40–48.
- Mendonça RD, Lopes AC, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. (2017). Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am. J. Hypertens* 30, 358–366.
- Mendonça RDD, Pimenta AM, Gea A, De La Fuente-Arrillaga C, Martinez-Gonzalez MA, Lopes ACS, et al. (2016). Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr*, 104, 1433e40. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.135004>.
- Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F et al. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*, 22, 936-41.

- Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada ML, Jaime PC. (2017). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*, 1–13. doi:<https://doi.org/10.1017/S1368980017000234>
- Moubarac JC, Parra DC, Cannon G, Monteiro C. (2014). Food classification systems based on food processing: significance and implications for policies and actions—a systematic literature review and assessment. *Curr Obes Rep*, 3, 256–7.
- Moubarac JC. (2015). Ultra-Processed Food and Drink Products in Latin America: Trends, Impact on Obesity, Policy Implications (Pan American Health Organization), p. 60. Washington D.C.
- Obezite tanı, tedavi kılavuzu. (2019). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını. ISBN: 978-605-4011-31-5, Ankara. s 11-19.
- ODKR (Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi). (2017). Birinci Basamak Sağlık Kurumları için Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi 2017. Ankara; T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1070.
- Okyar S, Tosun Ö, Bezdegümel E, Küçükakça BN, Erattir A, Karahan H, Köse E, Ekerbiçer HÇ. (2023) Ultra İşlenmiş Gıdaların Yaygın Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 32(2), 68-82 doi:10.17827/aktd.112333.
- Özdemir A, Dikmen D. (2023). İşlenmiş Besinler Terminolojisine Bakış: Yalın ve Yoğun İşlenmiş Besinler. *Bes Diy Derg*, 51(1), 69-78. <https://orcid.org/0000-0003-2099-2863>
- Öztepe Yeşilyurt K. Bariatrik Cerrahi Uygulanan Bireylerin Beslenme Davranışları İle İlgili Görüşlerinin Belirlenmesi: Nitel Araştırma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, Doktora Tezi, İstanbul, 2023.
- Öztepe Yeşilyurt K. Bariatrik Cerrahi Uygulanan Bireylerin Beslenme Davranışları İle İlgili Görüşlerinin Belirlenmesi: Nitel Araştırma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, Doktora Tezi, İstanbul, 2023.
- Paglia L. (2019). The sweet danger of added sugars. *Eur J Paediatr Dent*, 20:89.
- Passos CM, Maia EG, Levy RB, Martins APB, Claro RM. (2020). Association between the price of ultra-processed foods and obesity in Brazil. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 30, 589-598. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.12.011>
- PAWHO (Pan American Health Organization of the World Health Organization). (2015). Ultra-processed food and drink products in Latin America: trends, impact on obesity, policy implications. Washington,
- Poti JM, Braga B, Qin B. (2017). Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health-Processing or Nutrient Content?. *Curr Obes Rep*, 6, 420–431. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0285-4>

- Poti JM, Braga B, Qin B. (2017). Ultra-processed food intake and obesity: what really matters for health-processing or nutrient content?. *Curr. Obes. Rep.* 6, 420–431.
- Rauber F, Campagnolo PDB, Hoffman DJ, et al. (2015). Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: A longitudinal study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 25(1), 116–122.
- Rico-Campa A, Martinez-Gonzalez MA, Alvarez-Alvarez I, Mendonca RD, de la Fuente-Arrillaga C, Gomez-Donoso C, Bes-Rastrollo M. (2019). Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ*, 365, 11949.
- Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*; 25(9): 1551-6.
- Satman I. (2016). Türkiye'de obezite sorunu. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*, 9, 1-11.
- Schnabel L, Kesse-Guyot E, Alle` s B, Touvier M, Srour B, Hercberg S, Buscaï C, Julia C. (2019). Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in france. *JAMA Intern. Med.* 179(4), 490-498. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7289>
- Schulte EM, Smeal JK, Gearhardt AN. (2017). Foods are differentially associated with subjective effect report questions of abuse liability. *PLoS ONE*, 12, e0184220.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. (2017). Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*, 38:267-96.
- Small DM, DiFeliceantonio AG. (2019). Processed foods and food reward. *Science*, 363, 346–347.
- Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Alles B, Mejean C, Andrianasolo RM, Chazelas E, Deschasaux M, Hercberg S, Galan P, et al. (2019). Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study (NutriNet-Sante). *BMJ* 365, 11451.
- Sung H, Park JM, Oh SU, Ha K, Joung H. (2021). Consumption of Ultra-Processed Foods Increases the Likelihood of Having Obesity in Korean Women. *Nutrients*, 13, 698. <https://doi.org/10.3390/nu13020698>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Obezite. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite>, Erişim tarihi: 09.11.2023.
- Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. (2016). Foods, nutrients, and dietary patterns: interconnections and implications for dietary guidelines. *Adv Nutr*, 7(3):445–54. <https://doi.org/10.3945/an.115.011718>.

- Taşlı H. (2019). Obezitenin Belirlenmesinde Kullanılan Beden Kitle İndeksi, Bel Çevresi, Bel Kalça Oranı Metotlarının Karşılaştırılması. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kırşehir.
- Tedik SE. (2017). Fazla Kilo / Obezitenin Önlenmesinde ve Sağlıklı Yaşamın Desteklenmesinde Hemşirenin Rolü. *Türk Diyab Obez*, 2, 54-62
- TEMD. (2019). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-605-4011-31-5.
- The GBD (2017). Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New Engl J Med*, 377,13-27.
- TÜİK, (Türkiye İstatistik Kurumu). 2023. tuik.gov.tr [internet] Ankara: [Son güncelleme tarihi: 31.05.2017; Erişim Tarihi: 09.12.2023].
- TÜBER (Türkiye Beslenme Rehberi. (2022). Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayını No:1031, Ankara.
- Wahlqvist ML. (2016). Food structure is critical for optimal health. *Food Funct*, 7(3), 1245–50. <https://doi.org/10.1039/c5fo01285f>.
- WHO. (2023). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Erişim Tarihi: 09..12.2023.
- World Health Organization (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022, Geneva.
- World Obesity Federation: Missing the 2025 global targets. (2020). Link: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/WOF_Missing_the_2025_Global_Targets_Report_FINAL_WEB.pdf adresinden 09.12.2023 tarihinde erişilmiştir.
- Zobel EH, Hansen TW, Rossing P, von Scholten BJ. (2016). Global changes in food supply and the obesity epidemic. *Curr Obes Rep*, 5(4), 449–55. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0233-8>.

Stres ve Periodontal Hastalıklar

Semih Alperen Bostan¹

Özet

Periodontal hastalıklar, diş destek dokularının enflamasyonu ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi ile birlikte ataşman, kemik ve sonuç olarak diş kaybına neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra periodontal hastalıkların yalnızca ağız sağlığını etkilemekle kalmayıp, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve romatoid artrit gibi sistemik hastalıkların yanı sıra hamilelik süreci ve sonuçlarını da etkilediği açıkça gösterilmiştir. Her ne kadar periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak (MDP) olsa da klinik olarak gözlenen doku yıkımının büyük bir bölümü proinflatuar konak cevabından kaynaklanmaktadır. Stres, yeni durumlarla karşılaşıldığında kişinin bedensel ve ruhsal sınırlarının zorlanması sonucu vücutta ortaya çıkan bazı mekanizmalarla kendini gösteren bir uyum sağlama reaksiyonudur. Psikolojik stresin kardiyovasküler, metabolik ve romatolojik hastalıklardaki rolü yanı sıra otoimmün ve neoplastik etiyolojiye sahip kronik hastalıklarda da inflamatuvar cevabı provoke edici önemli bir çevresel risk etkeni olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda psikolojik stres, periodontal hastalıkların patogenezi ve klinik sonuçları üzerinde etkilidir.

1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, diş ve dişleri destekleyen dokuları (dişeti, periodontal ligament, alveolar kemik ve bağ dokusu) etkileyen infeksiyöz kaynaklı kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹ Enflamasyon, periodontal hastalığın primer patolojik özelliğidir. Mikrobiyal dental plak ve oral florada bulunan çeşitli spesifik patojen mikroorganizmalar enflamasyonun gelişmesinden sorumlu primer etiyolojik faktörlerdir.² Periodontal hastalığın oluşması için patojen mikroorganizmaların varlığı gereklidir, ancak tek başlarına yeterli değildir. Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi, bu patojenlere karşı konağın oluşturduğu immün yanıtın şiddetine bağlıdır.³ İnsanlarda bulunan

1 Öğr. Gör., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.B.D Rize, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3946-4315, e-mail: dtsemihbostan@hotmail.com

en yaygın periodontal hastalıklar gingivitis ve periodontitistir.⁴ Gingivitis, dişler üzerinde dental biyofilm birikimi ile başlayan, dişetinde kızarıklığın, sondlama sonrasında veya spontan kanamanın, dişeti oluğu sıvısında artışın, dişetinde ödemin olduğu, radyografik kemik kaybının olmadığı periodontal bir hastalıktır. Sondlamada kanama ve dişeti oluğu sıvısı artışı hastalığın en erken iki bulgusudur.⁵ İlk olarak mikrobiyal dental plağa cevap olarak başlayan gingivitis oral hijyen işlemleri uygulandığında geri dönüşümü olan iltihabi bir süreçtir. Ancak tedavi edilmediği süreçte kronik dişeti iltihabı geri dönüşümsüz periodontitis aşamasına geçebilir.⁶ Periodontitis, diş destekleyen periodontal ataşmanın yıkımı ile karakterize polimikrobiyal, multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır.⁷ Mikrobiyal dental plak, periodontal hastalık gelişimi için birincil etiyolojik ajan olarak kabul edilmekle birlikte, periodontitisin şiddeti, paterni ve ilerlemesi, sadece mevcut olan plak miktarı ile açıklanamaz. Periodontopatojenlere karşı inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterize konak immün-inflamatuvar yanıt çevresel ve kazanılmış risk faktörlerinden etkilenerek bireylerin periodontal hastalık duyarlılığını ve hastalık semptomlarını büyük ölçüde belirler.⁸

1.1.Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar için sınıflandırma ihtiyacı, klinisyenlerin hastalıkları doğru şekilde teşhis ve tedavi etmeleri, ayrıca hekimlerin periodontal ve peri-implant hastalık ve durumların etiyoloji, patogenez, tarih ve tedavilerini araştırması için gereklidir.

Avrupa Periodontoloji birliği ve Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin ortak çalışmasıyla 1999 yılı Periodontal Hastalık Sınıflaması değiştirilmiş ve 'Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumların Sınıflaması 2017' başlığı ile yeni bir sınıflama tanımlanmıştır.

2017 yılında yapılan son sınıflandırma; periodontal sağlık, gingival hastalık ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç ana başlık altında toplanır. Periodontitisin sınıflandırılması ise hastalığın patofizyolojisine uygun olarak 3 başlık altında incelenir. Bunlar; periodontitis (1999 yılında kabul edilen eski sınıflamadaki agresif ve kronik formlar kaldırılıp tek çatı altında toplanmıştır), nekrotizan periodontitis ve sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis şeklindedir. Ayrıca peri-implant hastalıkları ve durumları ise periimplant sağlıklı, periimplant mukozitis, periimplantitis, periimplant yumuşak ve sert dokudaki yetersizlikler olarak incelenmiştir(Tablo 1).⁹

Tablo.1. Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumlarının Sınıflandırılması

Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumlarının Sınıflandırılması										
Periodontal Hastalıklar ve Durumlar										
Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar			Periodontitis			Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar				
Periodontal sağlık ve gingival sağlık	Dental biyofilmle ilişkili gingivitis	Dental biyofilmle ilişkili olmayan gingival hastalıklar	Nekrotizan periodontal hastalıklar	Periodontitis	Sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis	Sistemik hastalıkların veya durumların periodontal destek dokularını etkilemesi	Periodontal apseler ve endodontik periodontal lezonlar	Mukogingival deformiteler ve durumlar	Travmatik oklüzal kuvvetler	Diş ve protezle ilişkili faktörler
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar										
Peri-implant sağlık	Peri-implant mukozitis		Peri-implantitis			Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri				

1.2. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, inflamatuvar periodontal hastalığın olmaması durumudur ve bu durum klinik olarak değerlendirildiğinde gingivitis veya periodontitisten kaynaklı enflamasyonun bulunmamasıdır.¹⁰ Literatürde periodontal sağlık ile ilgili mutlak periodontal sağlık ve klinik sağlık olmak üzere 2 farklı tanımlama yapılmaktadır. Mutlak periodontal sağlık klinik ve radyografik olarak tanı parametrelerinin negatif olduğu, periodonsiyumda anatomik değişikliğin görülmediği ve histolojik olarak enflamasyonun bulunmadığı durum olarak açıklanmaktadır. Mutlak periodontal sağlık pek mümkün olmamakla birlikte, klinik sağlık terimi daha sık karşılaştığımız bir durumdur. Klinik sağlık, sondlamada kanamanın görülmediği, az sayıda lokal alanlarda diş eti enflamasyonunun bazı bulgularının görülebildiği bir durum olarak tanımlanır. Bununla birlikte klinik gingival sağlık terimi 2 alt başlığa ayrılmaktadır. Bozulmamış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık; enflamasyon bulgularının olmadığı ya da çok az olduğu, klinik ataçman kaybı ve kemik kaybının bulunmadığı durumdur. Azalmış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık; enflamasyon bulgularının olmadığı periodontitis

olmaksızın diş eti çekilmesi veya kron boyu yükseltmesi sebebiyle klinik ataşman kaybı ve kemik kaybının bulunduğu bir durumu tarif eder.¹¹

1.3. Gingivitis

Son yapılan sınıflandırmaya göre gingival hastalıklar iki alt başlıkta incelenmektedir: dental biyofilm tarafından indüklenen gingivitis ve dental biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar.¹²

Dental biyofilmin neden olduğu gingivite, inflamatuvar lezyon periodontal ataşmana (sement, periodontal ligament ve alveolar kemik) uzanmaz. Karakteristik özellikleri, dişeti kenarında plak gözlenmesi, dişetin belirlili bölümlerinde eritem, dişeti oluğu sıvısında artış, sondalama veya spontan kanama, sulkuler sıcaklık artışı, ataşman ya da kemik kaybının olmaması ve hastalığın dişeti kenarından başlamasıdır.¹³ Sondalamada kanama ve dişeti oluğu sıvısı miktarında artış gingivitisin en erken iki bulgusudur.⁵ Gingivitis, oral hijyen işlemlerinin uygulanıp plağın uzaklaştırılmasıyla geri dönüşümü olan enflamatuvar bir süreçtir, bu sürecin periodontitis ile ilerlememesi için gingivitis hastalarının plak kontrolünün sağlanması ve oral hijyen konusuna dikkat etmeleri gerekir.¹⁴

Dental biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar, biyofilmden kaynaklanmayan ve uzaklaştırıldıktan sonra genellikle geri dönüşümü olmayan çeşitli lezyonları içermektedir. Bu lezyonlar sıklıkla sistemik bir durumun belirtileridir ve gingival dokularda sınırlı patolojik değişiklikler gösterirler. Bu lezyonların kaynağı biyofilm olmasa da gösterdikleri klinik belirtilerin derecesi çoğunlukla biyofilme bağlıdır.¹⁵ Lezyonların etiyojisine dayanarak; enflamatuvar ve immün durumlar, genetik / gelişimsel bozukluklar, belirli enfeksiyonlar, reaktif lezyonlar; neoplazmlar, endokrin bozukluklar, beslenme ve metabolik hastalıklar, travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyon başlıkları altında bir sınıflama yapılmıştır.¹⁶

1.4. Periodontitis

Periodontitis, diş destek dokuların enflamasyonu ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi ile birlikte ataşman ve kemik kaybıyla karakterize enflamatuvar, multifaktoriyel, kronik bir hastalıktır.¹⁷

Gelişmesinden ve ilerlemesinden dental biyofilm sorumlu olmakla beraber patogenezinde konak yanıtı da önemli bir rol oynar.¹⁸ Periodontitis çeşitli yaş gruplarında görülebilir, ancak hastalığın prevalans ve şiddeti yaşla beraber artar.¹⁸

Periodontitis, gingivitisin devamı olarak düşünülebilir fakat gingivitis olan tüm vakalar periodontitise ilerlemez. Periodontitis gelişimi psikolojik stres,diyabetes mellitus, sigara kullanımı, beslenme gibi birçok sistemik ve lokal hazırlayıcı faktöre bağlı olan bir süreçtir.¹⁹

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu' nun 2017 Dünya Çalıştayı' nda peridontitis; nekrotizan periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis ve 1999 sınıflamasından farklı olarak kronik ve agresif periodontitis yerine sadece periodontitis olarak 3 bölümde adlandırılmış, sadece periodontitisi ise şiddet ve tedavi kompleksliğine göre evrelere (Evre I-4) ve çabuk ilerleme riski ve tedaviye tahmini yanıtı göre aşamalara (Derece A-C) ayırmıştır.²⁰

Bu yapılan son sınıflamaya göre periodontitis tanımı; komşu olmayan iki veya daha fazla dişte interdental klinik ataçman kaybı (KAK) ya da iki veya daha fazla dişte 3mm' den fazla periodontal cep ile oral ya da bukkal klinik ataçman kaybının 3mm veya daha fazla olmasıdır.⁷

Periodontitisin teşhisinde kullanılan KAK ölçümüne, periodontal olmayan nedenlerle oluşan kayıplar dahil edilmez. Bunlar, travma kaynaklı diş eti çekilmesi, servikal bölgeye uzanan diş çürükleri, üçüncü moların malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili olarak ikinci moların distalinde KAK varlığı, marjinal periodonsiyumdan direne olan bir endodontik lezyon, vertikal kök kırığının meydana geldiği durumlardır.⁷

Evreleme sistemi hastalığın şiddetine, boyutuna ve dağılımına ayrıca hastalığı yönetmenin kompleksliğine göre yapılır. Hastalığın şiddeti, bireyde oluşan periodontitis kaynaklı mevcut periodontal bozulmanın derecesini temsil eder ve vaka tanımlamada kilit rol oynar. Hastalığın şiddetinin belirlenmesi hastalığı yönetmenin kompleksliğini anlamada, boyut ve dağılımını belirlemede ilk basamaktır. Hastalığı yönetmenin kompleksliği periodontitis için gerekli olan tedavi ihtiyacını belirlemeye ve bu tedaviden optimum sonuçlar elde etmek için ihtiyaç duyabilecek yetkinlik ve deneyim düzeyini tanımlamaya yardımcı olur. Hastalığın boyutu ve dağılımı 1999 sınıflamasında mevcut dişler içerisinde yüzdelik dilimlerle etkilenen diş sayısı olarak kullanılmıştır.²¹ Yapılan son sınıflamada da tespit edilebilir periodontal bozulma ile diş sayısı ve dağılımı sınıflandırma sisteminin bir parçası olmuştur.⁷

Periodontitis evreleme sistemi hafiften şiddetliye doğru dört bölümden (I- IV) oluşur. Evre; sondalama derinliği, KAK, kemik kaybının miktarı, yüzdesi ve tipi, diş mobilitesi, ağısal kemik defektlerinin varlığı ve şiddeti,

furkasyon tutulumu ve periodontitise bağlı diş kaybı gibi değişkenlere bakılarak belirlenmektedir.^{7,17,22}

Hastalığın şiddet skoru, esas olarak interdental KAK'a dayanmaktadır (eğer bu veri mevcut değilse radyografik kemik kaybı kullanılmalıdır) ancak marjinal kemik kaybı ayırıcı tanımlayıcı olarak dahil edilmektedir. Hastalığın şiddeti, prognozu en kötü diş dayanarak belirlenmektedir. Karmaşıklık skoru, vertikal defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, diş malpozisyonu, diş kaybı, kret defektleri ve çiğneme işlevi kaybı gibi faktörlerin değerlendirilmesini içermektedir.⁷

Evre I Periodontitis: Hastalığın gingivitisten periodontitise ayrıldığı bir sınır evresidir. Gingivitis ve biyofilm disbiyozunun devamlılığı sonucu yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. Bu evre ayrıca KAK'ın başlangıç aşamasını temsil eder. Evre I periodontitisin klinik özellikleri; İnterdental klinik ataşman kaybı en fazla 1-2 mm'dir. Radyografik kemik kaybı (genellikle horizontal) koronal üçlüde %15'i geçmez. Periodontitis kaynaklı diş kaybı bulunmamaktadır. Sondlama derinliği 4mm ya da daha azdır.⁷ Periodontal sondlama, erken KAK'ı belirlemede yetersiz kalabilmektedir; tükürük biyobelirteçleri ve/veya yeni görüntüleme teknolojileri kullanımı evre I periodontitisin erken saptanmasını sağlayabilir. Hastalığın bu evredeki tedavisi için subgingival alandan bakteriyel yığılmanın ve diş taşlarının kaldırılması takiben etkili bir plak kontrolü sağlanmalıdır (Tablo 2).^{7,23}

Evre II Periodontitis: Periodontitisin diş destek dokularında yaptığı hasarı tanımlayan yerleşik safhası yapılan son sınıflamadaki evre II periodontitisi temsil eder. Bu evrenin klinik bulguları; interdental KAK en fazla 3-4 mm'dir ve radyografik kemik kaybı (genellikle horizontal) koronal üçlüde %15-33 arasındadır. Periodontitis kaynaklı diş kaybı gözlenmez. Sondlama derinliği en fazla 5mm'dir. Hastalık sürecinin bu aşamasında, etkili bir plak kontrolü ve standart cerrahisiz tedavi prensiplerinin uygulanması ile hastalığın ilerlemesinin durması beklenir fakat Evre II hastanın standart tedavi protokollerine cevabının dikkatle değerlendirilmesi ve tedavi sonrası takip önemlidir, hastalığın derecesi ve verdiği tedavi yanıtına göre daha ileri tedavi protokolleri uygulanabilir (Tablo 2).⁷

Evre III Periodontitis: Diş destek dokularının ileri derecede yıkımıyla karakterize bu evrede, belirgin ataşman kayıpları mevcuttur. Kendisinden önceki evrelerin aksine periodontitis kaynaklı diş kayıpları izlenir ve ileri tedavi protokolleri uygulanmadığında kayıpların sayısında artış görülebilir. Evrenin klinik özellikleri; KAK 5 mm veya daha fazladır. Sondalama derinliği 6 mm veya daha fazla, kemik kaybı ise 3 mm veya daha fazladır. Kökün orta kısmına veya apikal üçlüsüne uzanan derin kemik içi defektler mevcuttur.

Furkasyon tutulumu (sınıf II ve III) vardır. Periodontal kaynaklı en fazla 4 olacak şekilde diş kaybı öyküsü ve lokalize kret defektlerinin bulunması ile komplike hale gelen derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir. Diş kaybı olmasına rağmen çiğneme fonksiyonu korunmuştur (Tablo 2).⁷

Evre IV Periodontitis: Bu evrede periodontitis kaynaklı diş destek dokularında meydana gelen yıkımın uygun tedavi ve protokoller uygulanmadığında dentisyon kaybına dönüşmesi söz konusudur. Önemli sayıda diş kaybının görüldüğü evre çiğneme fonksiyonunun kaybıyla sonuçlanabilir. Dişlerde hipermobilité ve sekonder okluzal travma sıklıkla gözlenir. Periodontitisin bu evresinde vaka yönetimindeki asıl amaç çiğnemenin stabilizasyonu ve restorasyonudur. Evrenin klinik özellikleri; İnterdental klinik ataşman kaybı 5 mm veya daha fazladır ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanmaktadır. Periodontitis kaynaklı en az 5 diş kaybı vardır. Hastalarda çiğneme disfonksiyonu mevcuttur ve dişlerde sekonder okluzal tramvaya bağlı diş mobilitesi söz konusudur (Tablo 2).⁷

Tablo 2. Periodontitis Evreleri

Periodontitis Evre		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hastalık Şiddeti	En Fazla Kayıp Bölgesinde İnterdental Klinik Ataçman Kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal 1/3 < %15	Koronal 1/3 %15-%33	Kök Yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan	Kök Yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan
	Diş Kaybı	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı Yok		Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≤4	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≥5
Kompleksite	Lokal	Maksimum Sondlama Derinliği ≤4 Genellikle Horizontal Kemik Kaybı	Maksimum Sondlama Derinliği ≤5 Genellikle Horizontal Kemik Kaybı	Evre II'ye ek olarak: Sondlama Derinliği ≥ 6 mm Vertikal Kemik Kaybı ≥ 3 mm Sınıf II veya Sınıf III Furkasyon Problemi Orta Derecede Kret Defekti	Evre III'e ek olarak: Kompleks rehabilitasyon gereken durumlar; Çiğneme Disfonksiyonu Sekonder Okluzal travma (diş mobilite derecesi ≥2 Şiddetli Kret Defekti Kapanış bozukluğu Dişlerde Sürüklenme(Drifting) ve Alevlenme (Flaring) 20'den az diş
Kapsam ve Dağılım	Tanımlayıcı Olarak Eklenecek	Her Bir Evre İçin Dağılımın, Lokalize (<%30), Generalize veya Molar / İnsizor Karakterde Olduğu Belitilir			

Derecelendirme sistemindeki esas amaç periodontitisin geçen zamanla birlikte ne şekilde ilerlediğini saptamaktır. A, B, C alt başlıklara ayrılan sistem hastalığın ilerleme hızını ve yapılan standart tedaviye yanıtı değerlendirerek gelecek riski belirler. Tedavinin olası kötü sonuçlarının analizi ve aynı zamanda periodontitis ile sistemik sağlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere biyolojik özellikler hakkında daha kapsamlı bilgi içerir.⁷ Bu derecelendirme sistemi hasta ile ilgili risk faktörlerinin sınıflamaya dahil edilmesine imkan verir. Hastada hastalık ilerleyişini arttıran veya tedaviye yanıtı azaltan risk faktörleri (sigara, diyabet) varsa, risk faktörüne ait bilgiler hastalığın gelecek dönemdeki prognozunu tahmin etmek için kullanılabilir. Bu nedenle, risk faktörü varlığında derece skoru yüksek bir değere taşınmalıdır.⁷

Derece A: Periodontitisin ilerleme hızı yavaştır. 5 yıldan fazla sürede klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı olmamalıdır. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25'ten azdır. Fazla miktarda biyofilm bulunmasına rağmen düşük seviyede yıkım söz konusudur. Hastalarda DM ve sigara kullanım öyküsü yoktur. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) seviyesi 1 mg/L'den azdır (Tablo 3).⁷

Derece B: Periodontitisin, ilerleme hızı orta derecedir. Uzun dönem verilere göre, 5 yıldan fazla sürede 2 mm'den az klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı görülmelidir. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25-1.0 arasındadır. Biyofilm birikimi ile yıkım orantılıdır. Bireylerin günlük sigara kullanımını 10 adedin altındadır. DM hastalarında hemoglobin A1c (HbA1c) %7'den düşüktür. Yüksek duyarlılıklı hsCRP seviyesi 1-3mg/L arasındadır (Tablo 3).⁷

Derece C: Periodontitis, hızlı ilerlemektedir. Uzun dönem verilere göre, 5 yıldan fazla sürede klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı 2 mm ve üzerindedir. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 1'den fazladır. Biyofilm birikimine oranla yıkım beklenenden fazladır. Hızlı ilerleyen kemik yıkımı mevcuttur. Bireylerin günlük sigara kullanımını 10 adedin üzerindedir. DM hastalarında HbA1c %7'de fazladır. Yüksek duyarlılıklı hsCRP seviyesi 3 mg/L'den fazladır (Tablo 3).⁷

Tablo 3. Periodontitisin derecelendirilmesi

Periodontitis Derecesi			Derece A	Derece B	Derece C
Primer Kriter	İlerlemenin Direkt Kanıtları	Longitudinal Veriler (Radyografik Kemik Kaybı veya KAK)	5 yılın üzerinde kayıp bulgusu yok	5 yılın üzerinde < 2 mm	5 yılın üzerinde ≥ 2 mm
	İlerlemenin İndirekt Kanıtları	% Kemik Kaybı / Yaş	<0.25	0.25- 1.0	> 1.0
		Vaka Fenotipi	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım düşük	Biyofilm miktarıyla dokularda yıkım orantılı	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım fazla
Derece Belirleyicisi	Risk Faktörleri	Sigara	Sigara Kullanmayan	Sigara <10/gün	Sigara ≥ 10 /gün
		Diabet	Normoglisemik/ Diabet Teşhisi konmamış	HgAlc < %7 Diabetli Bireyler	HgAlc \geq %7 Diabetli Bireyler
Periodontitisin Sistemik Etki Riski	İnflamatuvar Yük	Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein (hsCRP)	< 1 mg/L	1-3 mg/L	> 3 mg/L
Biyobelirteçler	KAK/Kemik Kaybı Göstergeleri	Tükürük, DOS, Serum	?	?	?

2.Stres

Stres kelimesi Latince “estrica” ve eski Fransızca “estrece” kelimelerinden türetilmiş olup baskı ve zorlanma anlamlarına gelmektedir. İlk kez Hans Selye tarafından stres kelimesi değişen çevre koşullarına uyum sağlama ve üstesinden gelme mücadelesinde canlı organizmalar tarafından deneyimlenen zorlukları ve zorlanmaları tanımlamak için kullanılmıştır.²⁴ Canlıda stres oluşturan etmenler stresörler olarak adlandırılır ve bu etmenler fiziksel, emosyonel, psikolojik, sosyal birçok faktörün etkisi altındadır. Ancak stresörün türünden bağımsız olarak vücutta bir stres yanıtı meydana gelmektedir. Stresle karşılaşıldığında ilk değerlendirme neokorteks ve limbik sistem tarafından yapılır. Hazırlanan cevap hipotalamusa gönderilir. Hipotalamusun temel işlevi uyarılara karşı vücudun tetikte kalmasını sağlamaktır. Stresöre karşı verilen cevap uzun veya kısa olmasına göre hipotalamustan başlayan farklı

mekanizmaları oluşur. Hipotalamus kısa süreli yanıt için otonom sinir sistemini uyarak böbrek üstü bezlerinin adrenal medullasından adrenalin ve nöradrenalin salınmasını sağlar. Uzun süreli yanıtta ise hipotalamustan salgılanan kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) hipofiz ön lobundan adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatır ve bu hormonun etkisiyle böbreküstü bezi korteksinden kortizol salınımında artış olur. Kortizol salınımı vücut üzerinde glikojenolizin artmasına, karaciğer dışında protein sentezinin azalmasına ve yıkımının artmasına, karaciğerde ise plazma proteinlerinin artışına, yağ depolarından yağ asitlerinin mobilizasyonuna sebep olur. Yüksek miktarlarında lökosit diapedezini, eozinofil ve histamin miktarını azaltır. Lenfoid dokuda atrofiye sebep olarak immunoglobulin miktarını azaltır. Katekolaminlerin etkilerini artırır. Gerçekleşen tüm bu etkiler organizmanın immün cevabının baskılanmasına sebep olur.²⁵ Akut stres durumunda olduğu gibi kronik stres durumunda da yüksek düzeyde salınan kortizol, akut durumda gösterdiği immünsüpresyon etkisinin aksine kronik stres durumunda gelişen reseptör rezistansı sebebiyle immün cevabı regüle edemez ve proinflatuar sitokinlerin aşırı salınımı ile karakterize yıkıcı konak yanıtını şiddetlendirir.^{26,27} Farklı stresörlerin vücutta oluşturduğu stres cevabı aynı mekanizmaya sahip olsa da, stresöre mağruz kalınan süre stresin cevabını değiştirir. Ani bir uyararla meydana gelen akut stres vücut üzerinde hemostatik durumu kısa süreliğine de olsa değiştirerek etki eder, uzun süreli oluşan kronik stres ise etki bakımından akut strese göre düşük seviyeli olmasına rağmen etkisinin kümülatif bir özellik taşımasıyla vücut üzerinde olumsuz etkiler bırakabilir.^{28,29} Selye, stresle karşılaşıldığında oluşturulan yanıtı genel adaptasyon yanıtı (GAS) olarak tanımlamış ve üç döneme ayırmıştır; alarm evresi, direnme ya da adaptasyon evresi ve tükenme evresi.³⁰ Stres belirli seviyeye ulaştığında vücut alarm evresine geçer ve ilk yanıtı oluşturur, hipotalamo-hipofizer sistem ve otonom sempatik sistem uyarılır. Uyarılan sempatik sistemin etkisiyle katekolamin seviyelerinde artış, kalp atım hızı ve kan basıncında yükselme, papilerde vazodilastasyon, tükürük sekresyonunda azalma, boşaltım sisteminde gevşeme gibi fizyolojik olaylar meydana gelir. Bu fizyolojik olaylar vücudun 'savaş ya da kaç' tepkisini vermesine sebep olur. Oluşan strese karşı adaptif cevap gelişmeye başladığında alarm evresinde sempatik sistem tarafından bozulan hemostatik denge parasempatik sistemin etkileri ile dengelenmeye çalışılır. Alarm metabolizması katabolik reaksiyonlardan oluşurken direnme dönemi anaboliktir. Direnç stresin gücüne, vücudun adaptasyon kabiliyetine ve enerjisine bağlı olarak değişir ve vücut stres etkeniyle en yüksek seviyede mücadele halindedir. Bu mücadele adaptif yanıt lehine sonuçlanırsa oluşan etkiler ortadan kalkar fakat stres etkeni ortadan kalkmaz ve devamlılığını

sürdürürse tükenme evresine geçilir. Bu evrede ise adaptif yanıtın giderek azalması sonucu vücut her türlü psikolojik ve fizyolojik hastalığa açık hale gelir ve stres hastalıkları oluşur ancak adaptif yanıt tamamen ortadan kalktığına ölüm gerçekleşir.³¹ Yapılan hayvan deneylerinde oluşturulan stres sonucu anlatılan evreler benzer şekilde gelişir; alarm dönemini izleyen direnç evresi deneysel olarak oluşturulan stresin devamlılığıyla yerini hastalıklara yatkın olan tükenme evresine bırakır.³²

3. Periodontitis ve Stres

Periodontitis kronik enflamatuar, polimikrobiyal bir hastalık olup gingival dokularda yıkım ve alveol kemiğinde rezorbsiyonla karakterizedir.³³ Yapılan çalışmalarda popülasyonun yaklaşık %15-17'inde yıkıcı periodontal hastalık gözlenmektedir.³⁴ Periodontal hastalıkların etiyojisi multifaktöriyeldir. Hastalık etiyojisinde bakteriler etkin bir rol oynasa da doku yıkımından tek başına sorumlu değildir, sigara ve DM gibi çevresel risk faktörleri hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.³⁵ Stres, anksiyete ve depresyon gibi diğer faktörler ise mutlak risk faktörü olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklar için potansiyel risk faktörü olabileceği bildirilmiştir.^{36,37} Yapılan çalışmalarda depresyon ve stres etkenlerine mağruz kalmak immün sistemi olumsuz etkileyerek periodontal sağlığın bozulmasına yol açar.^{38,39} Psikolojik stresin hücrel immün yanıtı 3 mekanizma ile baskıladığı gösterilmiştir.^{40,41} İlk mekanizma stres kaynaklı oluşan yanıt hipotalamopitüer aks aksını başlatır, hipofiz bezinden kortikotropin serbestleştirici hormon salınımını ve böbreküstü bezinin korteksinden glukokortikoid hormon salınımını teşvik eder. Suprarenal bölgeden salgılanan glukokortikoid proenflamatuar sitokinlerin (interlökinler, prostoglandinler, tumor nekroz faktör) üretimini azaltır. İkinci mekanizmada ise mağruz kalınan stresörler sempatik sinir sistemini stimüle eder, adrenal medulladan adrenalin ve nöradrenalin salınımını artırır. Böylece hem kan akış hızında hem de vücut savunmasında görev alan kan elemanlarında azalma olur. Bunun sonucunda immün baskılayıcı bir etki oluşur. Bu etki dolaylı olarak periodontal doku yıkımına katkıda bulunur.^{42,43} Son mekanizmada ise stres duyuşal sinir liflerinden nöropeptid salınımını tetikler. Nöropeptidlerin varlığı sitokin salınımını uyarır ve damar geçirgenliğini artırır. Nöropeptid kaynaklı enflamasyon dokularda yıkıma sebep olur.⁴⁴ Sonuç olarak stresin immün sistem üzerine olan geniş etkisi, kronik enflamatuar bir hastalık olan periodontitisi de benzer şekilde etkileyebilir. Glukokortikoidler IL-1,IL-2,IL-3, IL-6, TNE, IFN-gamma, granülosit ve monosit koloni uyarıcı faktörlerin üretimini inhibe ederler. Glukokortikoidler ayrıca araşidonik asit metaboliti ve proenflamatuar mediyatörler olan prostoglandinler ve

lökotrienleri inhibe eder.⁴⁵ Glukokortikoidler lipokortinlerin oluşmasını stimüle ederek fosfolipaz A2'yi inhibe eder ve eikosanoidlerin oluşmasını engeller.⁴⁶ Glukokortikoidler makrofaj antijen sunumunu, lenfosit proliferasyonunu, sitotoksik ve yardımcı T lenfositlere farklılaşmayı önler.⁴⁷ Glukokortikoidler kortizol dahil olmak üzere immünitelerde görevli olan IgA, IgG ve nötrofil fonksiyonlarını baskılayarak periodontopatojenlere karşı oluşturulan koruyucu işlevi aksatır. IgA sekresyonu periodontopatojenlerin başlangıç kolonizasyonlarını azaltarak koruyucu etki yapar. IgG ise opsonizasyonda görev alıp nötrofillerin periodontopatojenleri fagositozuna yardımcı olur. IgA ve IgG'nin baskılanması periodontal enfeksiyonların yıkıcı periodontitise dönüşmesine sebep olur.⁴⁸ Oluşan stresin kronikleşmeye başlamasıyla yüksek düzeyde salınan kortizol, akut stres durumdaki immünsüpresif fonksiyonunun aksine reseptörlerde oluşan rezistans sebebiyle immün yanıtı regüle edemez ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ile karakterize yıkıcı konak yanıtını şiddetlenir.^{26,27} Adrenal korteksten salınan adrenalın ve nöroadrenalın (katekolaminler) prostoglandin ve proteazlar aracılığıyla periodontal yıkımı artırır.⁴⁸

Paik ve ark.⁴⁹ yaptıkları çalışmada akademik stres altındaki bireylerde serum IL-1b , IL-6 ve IL-10 seviyelerinin arttığı IFN gamma üretiminin ise azaldığını bildirmişlerdir. Maes, Goebel ve ark.^{50,51} yaptıkları çalışmalarda travma sonrası stresi olan hastalarda serumda IL-6 seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Genco ve ark.⁵² stres ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin stres hormonlarına bağımlı bir döngü içerisinde gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Deinzer ve ark.⁵³ yaptıkları çalışmada akademik stres altında bulunan ve gingivitis olan bireylerde alınan DOS örneklerinde kontrol grubuna göre IL-1β seviyelerinin 2 kat daha fazla olduğu bildirmişlerdir. Bu sonuç periodontal hastalığın ilerleyişinde stresin önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir. Peruzzo ve ark.⁵⁴ ratlarda üzerinde yaptıkları çalışmada kronik stresin periodontal hastalıklarla olan ilişkisini araştırmışlardır. Restraint stres uygulanarak kronik stres oluşturulan deneysel periodontitisli ratların, stres altında olmayan deneysel periodontitisli ratlara ve kontrol grubuna göre belirgin biçimde daha fazla alveolar kemik kaybı olduğu, lokal olarak proinflamatuvar ve prorezorptif faktörlerin arttığı bildirilmiştir. Deneysel^{36,54,55,56} ve epidemiyolojik^{50,51} çalışmalar göstermiştir ki; psikolojik faktörler periodontitis gelişmesine olan yatkınlığı artırabilir. Bu konu üzerine yapılan çalışmalarla stres ya da psikolojik faktörler ile periodontal hastalıklar arasında pozitif ilişki saptanmıştır.^{36,54,55,56}

KAYNAKLAR

1. Kinane D, Stathopoulou P, Papapanou P. Periodontal Diseases. Nature Reviews Disease Primers, 3, Article No. 17038. 2017.
2. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Annals of Periodontology*. 1996, 1:879-925.
3. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontology*. 2011, 55:36.
4. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology*. 2007, 43:294.
5. Huang S, Li Z, He T, Bo C, Chang J, Li L, He Y, Liu J, Charbonneau D, Li R. Microbiota-based signature of gingivitis treatments: a randomized study. *Sci Rep*. 2016, 6:1-9.
6. Sheiham A. Is the chemical prevention of gingivitis necessary to prevent severe periodontitis? *Periodontology*. 1997, 15:15.
7. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018, 89:S159-S172.
8. ALPAN AL, TOKER H. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviyle Birlikte Sistemik İlaç Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Periodontoloji-Özel Konular*. 2019, 5:21-28.
9. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018, 89:S1-S8.
10. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018, 89:S9-S16.
11. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018, 45:S44-S67.
12. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018, 89:S74-S84.
13. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology*. 1999, 4:7-17.
14. Sheiham A. Impact of dental treatment on the incidence of dental caries in children and adults. *Community dentistry oral epidemiology*. 1997, 25:104-112.

15. Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI. The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. 2015, 42:356-362.
16. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2018, 45:S28-S43.
17. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TE, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018, 89:S173-S182
18. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, Löe H, Schoor R. Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999, 4:38-38.
19. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, Madianos P, Louropoulou A, Machtei E, Donos N. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015, 42:S71-S76.
20. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*. 2018, 89:S1-S8.
21. Periodontitis O. American Academy of Periodontology Task Force report on the update to the 1999 classification of periodontal diseases and conditions. *J Periodontol*. 2015, 86:835-838
22. Needleman I, Garcia R, Gkraniias N, Kirkwood KL, Kocher T, Iorio AD, Moreno F, Petrie A. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2018, 45:S112-S129
23. Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clinical, cosmetic investigational dentistry*. 2010, 2:79
24. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936, 138:32-32.
25. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995, 332:1351-1362.
26. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012, 109:5995-5999
27. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004, 130:601-630

28. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008, 51:1237-1246.
29. Johnson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 1992, 16:115-130.
30. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1946, 6:117-230.
31. Wagner H, Nörr H, Winterhoff H. Plant adaptogens. *Phytomedicine*. 1994, 1:63-76.
32. Selye H. *Stress in health and disease*, ed., Butterworth-Heinemann, 2013.
33. Tsuchida S, Satoh M, Takiwaki M, Nomura F Ubiquitination in periodontal disease: A review. *Int J Mol Sci*. 2017, 18:1476
34. Stødle IH, Verket A, Høvik H, Sen A, Koldsland OC. Prevalence of periodontitis based on the 2017 classification in a Norwegian population: The HUNT study. *J Clin Periodontol*. 2021, 48:1189-1199.
35. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 1996, 67:1041-1049.
36. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, Genco RJ, Machtei EE, Tedesco LA. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol*. 1996, 67:1060-1069.
37. Monteiro da Silva A, Oakley D, Newman H, Nohl E, Lloyd H. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1996, 23:789-794.
38. Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, Grant I. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry*. 1990, 27:22-30.
39. Biondi M, Zannino L-G. Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a review. *Psychotherapy psychosomatics*. 1997, 66:3-26.
40. Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. *Social Science Medicine*. 1992, 35:1511-1520.
41. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease--a preliminary communication. *Community dentistry oral epidemiology*. 1993, 21:176-177.
42. Seiffert K, Hosoi J, Torii H, Ozawa H, Ding W, Campton K, Wagner JA, Granstein RD. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. *The Journal of Immunology*. 2002, 168:6128-6135.

43. Anisman H, Baines MG, Berczi I, Bernstein CN, Blennerhassett MG, Gorkzynski RM, Greenberg AH, Kisil FT, Mathison RD, Nagy E, Nance DM, Perdue MH, Pomerantz DK, Sabbadini ER, Stanisiz A, Warrington RJ. Neuroimmune mechanisms in health and disease: 2. Disease. *Cmaj*. 1996, 155:1075-1082.
44. Bartold P, Kylstra A, Lawson RJJ, P. Substance P: an immunohistochemical and biochemical study in human gingival tissues. A role for neurogenic inflammation? *Journal of Periodontology* 1994, 65:1113-1121.
45. Williams T, Yarwood H. Effect of glucocorticosteroids on microvascular permeability. *The American review of respiratory disease*. 1990, 141:S39-S43.
46. Schleimer RP, Freeland H, Peters S, Brown K, Derse C. An assessment of the effects of glucocorticoids on degranulation, chemotaxis, binding to vascular endothelium and formation of leukotriene B4 by purified human neutrophils. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. 1989, 250:598-605.
47. Snyder DS, Unanue ER. Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production. *The Journal of Immunology*. 1982, 129:1803-1805.
48. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA, J, A, O, P. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology* 1998, 3:288-302.
49. Paik I-h, Toh K-y, Lee C, Kim J-j, Lee S-j. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Behavioral Medicine*. 2000, 26:139-141.
50. Maes M, Lin A-h, Delmeire L, Van Gastel A, Kenis G, De Jongh R, Bosmans E. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry*. 1999, 45:833-839.
51. Goebel MU, Mills PJ, Irwin MR, Ziegler MG. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways. *Psychosomatic Medicine*. 2000, 62:591-598.
52. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology*. 1998, 3:288-302.
53. Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1b under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*. 1999, 26:1-8.

54. Peruzzo DC, Benatti BB, Antunes IB, Andersen ML, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Jr FH, Nogueira-Filho GR. Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats. *J Periodontol.* 2008, 79:697-704.
55. Takada T, Yoshinari N, Sugiishi S, Kawase H, Yamane T, Noguchi T. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2004, 75:306-315
56. Nakajima K, Hamada N, Takahashi Y, Sasaguri K, Tsukinoki K, Umemoto T, Sato S. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *J Periodontal Res.* 2006, 41:527-534

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Yönetimi

İbrahim Taşkum¹

Yağmur Soykan²

Özet

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasental trofoblastların anormal ve aşırı proliferasyonu ile karakterize birbiriyle ilişkili bir hastalık grubudur. Erken gebelikte rutin olarak ultrasonografi (USG) kullanımı, normal gebeliğin ekarte edilmesi ve molar gebeliğin ilk trimester gibi erken dönemde tanınmasına olanak sağlamıştır. Kesin tanı, vakum küretaj sonrası alınan örneğin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konur.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, premalign/benign ve malign olarak sınıflandırılırlar. Benign GTH; plasental site nodül, egzajere plasental site ve mol hidatiformdan (komplet ve parsiyel) oluşur. Tam ve kısmi molar gebelik en sık görülen GTH'lerdir. Lokal invazyon ve uzak metastaz yapma potansiyelleri mevcuttur. Malign olanları; gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) başlığı altında incelenen koryokarsinoma (KK), plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve onun bir varyantı olan epiteloid trofoblastik tümördür (ETT).

Human koryonik gonadotropin (hCG) hastalığın tanı, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.

GTN, genellikle kemoterapiye iyi yanıt verir. Düşük riskli GTN (Evre I-III: skor <7) tek ajanlı kemoterapi ile tedavi edilir ancak ek ajanlar gerektirebilir; genel sağkalım %100'e yaklaşır. Yüksek riskli GTN (FIGO Evre II-III: skor ≥7 ve Evre IV), dirençli hastalık odaklarının eksizyonu için adjuvan cerrahi veya beyin metastazları için radyoterapi ile birlikte veya bunlar olmadan çok ajanlı kemoterapi ile tedavi edilir ve yaklaşık %90'lık bir sağkalım oranı elde edilir.

Tedavi sonrasında doğurganlığın korunduğu ve gebelik sonuçlarının iyi olduğu gözlenmiştir. Bu kitap bölümünde, GTN'ye yaklaşım, tedavi ve yeni tedavi stratejileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

1 Uzman Dr., ibrahimtaskum@gmail.com, ORCID ID:0000-0001-5260-2087

2 Uzman Dr., dr.soykan@hotmail.com, ORCID ID:0000-0003-1053-1115

1. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH), plasentadan kaynaklanan ve birbiriyle ilişkili olan hastalıklar zincirini ifade eder. Bu hastalıklar, trofoblast hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu gelişir. Trofoblast, plasentada bulunan ve embriyonun gelişimini destekleyen hücrelerdir. Sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve intermediate(ara) trofoblastlar olmak üzere üç değişik hücre türünden gelişmektedir.

Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN), koryokarsinom, plasental bölge trofoblastik tümör, epiteloïd trofoblastik tümör ve invaziv mol gibi gestasyonel neoplazmaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Histopatolojik tanıyı doğrulamak için doku elde etmenin mümkün olmadığı belirli durumlarda, molar gebeliğin boşaltılmasından sonra human koryonik gonadotropinin (hCG) sürekli yükselmesine dayanarak GTN tanısı konur.

1.1 Epidemiyoloji

Araştırmalar, GTN vakalarının yaklaşık %50'sinin molar gebelikten, %25'inin gebelik kaybı veya tubal gebelikten ve %25'inin term veya preterm gebelikten kaynaklandığını göstermektedir (1). Bu bilgilerin ampirik kanıtlara dayandığını ve daha ileri araştırmalar ortaya çıktıkça değişebileceğini belirtmek önemlidir.

Tam bir mol hidatiformundan sonra hastaların yaklaşık yüzde 15'inde lokal invazyon gelişirken, yüzde 5'inde metastatik hastalık görülür. Buna karşılık, kısmi hidatidiform mol, hastaların %1-4'ünde tipik olarak vücudun diğer bölgelerine yayılmayan gestasyonel trofoblastik neoplaziye (GTN) yol açar (2).

Araştırma tahminleri, gebelik kaybından sonra GTN gelişme olasılığının yaklaşık 15.000 gebelikte 1 olduğunu göstermektedir. Öte yandan, term gebelik sonrasında GTN görülme ihtimalinin 150.000 gebelikte 1 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Tüm gebelik türleri dikkate alındığında, GTN'nin toplam görülme sıklığının 40.000 gebelikte 1 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Türkiye'de bildirilen GTH insidansı her 1000 gebelikte 0,3-16'dır(4).

1.2 Risk Faktörleri

Mol hidatiform için önemli iki risk faktörü anne yaşının aşırı olması ve daha önce geçirilmiş molar gebelik öyküsüdür(5). Bu nedenle, ortaya çıkabilecek komplikasyonların erken tespiti ve uygun şekilde yönetilmesini sağlamak için bu risk faktörlerine sahip gebelerin yakından izlenmesi önerilir.

Hidatidiform mol (HM) öyküsü olan kadınlarda yeniden bir HM geliştirme riski yüksektir. Daha önce molar gebelik öyküsü olan bir hastada molar gebeliğin tekrarlanma olasılığı kabaca %1-1,5 olup, bu da genel popülasyona yönelik riskten yaklaşık 10-15 kat daha yüksektir(6).

Araştırmalar, ≤ 15 yaş veya 35 yaş üstü kadınların molar gebelik olma riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Londra'daki Charing Cross Hastanesi'nde 7916 molar gebeliğin incelendiği araştırmaya göre ortanca anne yaşının 27 olduğu görüldü. Çalışma ayrıca 15 yaş ve altı ya da 45 yaş ve üzeri kadınların molar gebelik yaşamaya daha yatkın olduğunu da vurgulamıştır(7).

İleri anne yaşıyla artan molar gebelik riskinde parsiyel mole kıyasla komplet molar gebelik daha ön plandadır(8).

1.3 Klinik Bulgular

Vajinal kanama, pelvik rahatsızlık ve hiperemezis gravidarum gibi erken gebelik belirtileri mevcut olabilir. Bu belirtiler erken gebelik komplikasyonlarının göstergesi olabilir ve nitelikli bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından derhal değerlendirme ve tedavi gerektirebilir(9). Molar villusun altta yatan desidüadan ayrılmasından kaynaklanan vajinal kanamanın ortaya çıkması, bir çalışmada bildirildiği gibi hastalar arasında %84 prevalans oranıyla yaygın bir olgudur(10).

Pelvik ağrı ve baskı ile birlikte vajinal kanama molar gebelik hastalarında görülen tipik semptomlardır. Bu semptomlar sıklıkla spesifik değildir ve genişleyen uterus ve kistik yumurtalıklardan kaynaklanabilir. Molar gebelik vakalarında genişleyen uterus ve kistik overler, vajinal kanamaya benzer pelvik ağrı ve baskı gibi yaygın, spesifik olmayan semptomlara yol açar.

Yapılan bir araştırmaya göre gebelik döneminde hastaların yaklaşık yüzde 8'inde hiperemezis gravidarum mevcut olduğu tespit edilmiştir(10). Bu durum, molar olmayan gebeliklere göre daha şiddetli olabilen ve daha erken gelişebilen aşırı bulantı ve kusma ile karakterizedir. Bu semptomların hiperemezis gravidarum varlığına işaret edebileceği gibi, özellikle çoğul gebelik vakalarında normal bir hamilelikte de ortaya çıkabileceğini unutmamak önemlidir.

Hipertiroidizmin gelişmesi için birkaç hafta boyunca human koryonik gonadotropin hCG) düzeylerinin 100.000 mIU/mL'nin üzerinde olması gerekir. Hastalarda taşikardi, sıcak cilt ve titreme gibi semptomlar görülebilir. HM'li hastalar asemptomatik olsalar bile laboratuvar testlerinde hipertiroidizm belirtileri gösterebilirler(11).

1.4 GTH'nin Tanısı

GTH tanısı konulurken öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemi olarak öncelikli olarak ultrasonografi kullanılabılır. Fizik muayene sırasında spekulum ile yapılan gözlemden vajinal metastaz olması durumunda üzüm benzeri yapılar vajende ya da serviks ağzında izlenebilir. Bu yapılarla travmatize edecek muayenelerden kaçınılmalıdır aksi takdirde zedelendiği zaman aşırı kanamaya neden olabilirler. Hassas şekilde bimanuel pelvik muayene yapıldığında mobil, yumuşak bir uterus ve bilateral büyümüş olan overler hissedilebilir.

GTH'nin tanısı, ultrasonografi, kan testleri ve histopatolojik inceleme ile konulur. GTN, hidatidiform molün tamamen boşaltılmasından sonra sıklıkla ortaya çıkan bir durumdur. Klinik özellikleri arasında uterus boyutunun gebelik süresinden daha önemli olması ve hCG düzeyinin 100.000 IU/mL'den yüksek olması yer alır. HCG seviyeleri belirgin şekilde yükseldiğinde genelde bilateral overlerde büyüme görülür (Teka lutein kistleri). Komplet molar gebeliği takiben GTN'yi düşündüren belirtiler genişlemiş bir uterus, anormal uterin kanama ve bilateral overlerde büyümedir. Nadir durumlarda vajinada, özellikle biyopsi yapıldığında ciddi kanamaya neden olabilecek metastatik bir nodül tespit edilebilir(12).Ultrasonografi, rahim içinde üzüm benzeri yapıları gösterebilir. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların karakteristik kan belirteçleri hCG dir. hCG, trofoblast hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. GTH'de hCG düzeyleri yüksektir. Histopatolojik inceleme, rahim duvarından alınan parçanın incelenmesidir. Bu inceleme ile GTH'nin tipi ve evresi belirlenebilir.

Molar olmayan gebelik sonrası oluşan GTN baskın formu koryokarsinomdur. Koryokarsinom tanısı molar gebeliğe özgü olmayan semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu sıklıkla tanı gecikmeye neden olur ve bu da prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabilir. Sonuç olarak, molar olmayan bir gebelik sonrasında hCG seviyelerinde artış görülen hastaların, aksi kanıtlanmadıkça koryokarsinom olarak düşünülmesi gerekmektedir.

1.5 GTH'nin Sınıflandırılması

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, molar gebelikler ve trofoblastik tümörler olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

Molar gebelikler

Mol hidatiform (Komplet mol (CM) ve Parsiyel mol (PM))

İnvaziv mol hidatiform

Trofoblastik tümörler

Koryokarsinom (KC)

Plasental bölgeden gelişen trofoblastik tümör (PBT)

Epitelioid trofoblastik tümör (ET)

Histolojik olarak benign ve malign karakterde olabilirler. Komplet ve parsiyel mol benign iken; invaziv mol, koryokarsinom, plasental bölgeden gelişmiş trofoblastik tümör ve epitelioid trofoblastik tümör ise malign karakterdedir.

1.5.1 Komplet Mol

Komplet mol, genetik olarak anormal bir gebeliktir. Genetik yapı sadece paternal orjinlidir. Diploid yapıdadır. En sık 46,XX (%90) izlenmekle beraber, %10 46, XY karyotipte izlenmektedir. Bu genetik yapının oluşması iki şekilde gerçekleşebilir:

Duplikasyon; genetik olarak boş ovumun, haploid kromozom (23,X) içeren bir sperm ile fertilizasyonunu takiben paternal kromozomların duplikasyonu sonucu 46,XX karyotip yapı meydana gelir.

Dispermik fertilizasyon; genetik olarak boş ovumun iki ayrı sperm tarafından fertilize olmasını takiben oluşur. 46,XX veya 46, XY karyotip meydana gelir.

Bu gebelikte, embriyo gelişmez ve yerine trofoblast hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalarak üzüm benzeri yapıları oluşturur.

Komplet molün ultrasonografi görüntüsü, rahim içinde üzüm benzeri yapıların varlığı ile karakterizedir. Bu yapılar, genellikle rahimin arka duvarında yer alır. Ultrasonografi görüntüsü, “karyagdı manzarası” olarak da adlandırılır (Figür-1). Kesin tanı küretaj materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur.



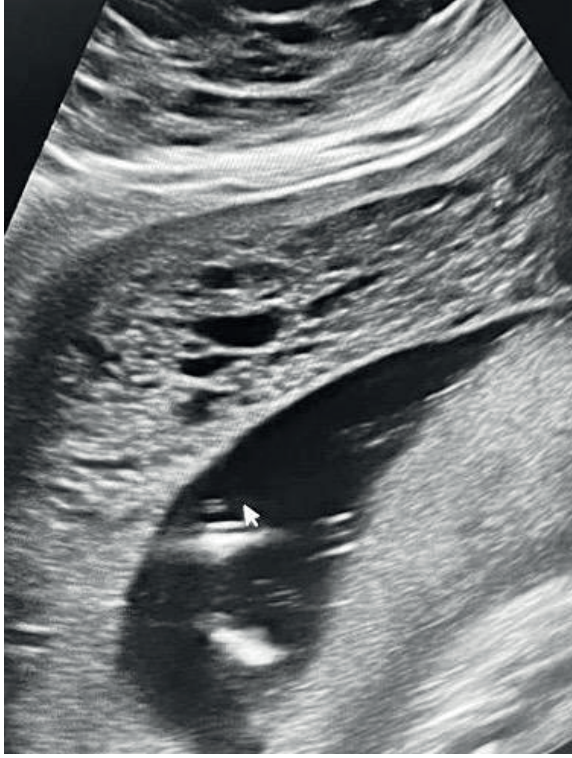
Figür-1

1.5.2 Parsiyel Mol

Parsiyel mol, genetik olarak anormal bir gebeliktir. Bu gebelikte, embriyo kısmen gelişir ve trofoblast hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalarak üzüm benzeri yapıları oluşturur.

Parsiyel molün ultrasonografi görüntüsü, rahim içinde üzüm benzeri yapıların varlığı ile karakterizedir. Ancak, bu yapılar komplet molün ultrasonografi görüntüsünden daha küçük ve daha düzensizdir. Rahim içinde, embriyoya ait yapılar da görülebilir.

Bu fotoğrafta, rahim içinde üzüm benzeri yapılar ve embriyoya ait yapılar görülmektedir. Bu yapılar, parsiyel molün tipik ultrasonografi görüntüsüdür (Figür-2).



Figür-2

Parsiyel molün ultrasonografi görüntüsü, genellikle tanı için yeterlidir. Ancak, kesin tanı için histopatolojik inceleme yapılması gerekir.

1.5.3 İnvaziv Mol

Komplet mol ün bir komplikasyonu olarak gelişebilir. İnvaziv mol de, trofoblast hücreleri rahim duvarına invaze eder. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde tam bir mol hidatidiformdan sonra postmolar GTN gelişir ve %1-4'ünde parsiyel mol hidatidiformdan sonra gelişir(17). İnvaziv mol belirtileri arasında kanama, karın ağrısı, şişlik, ateş ve yüksek hCG düzeyleri yer alır.

İnvaziv mollerin metastatik yayılımı kan damarları yoluyla meydana gelir; akciğerler ve vajina en sık etkilenen bölgelerdir.

1.5.4 Koryokarsinom

GTH'nin en agresif formudur. KC, diğer organlara da yayılabilir. Koryokarsinom, molar olmayan bir gebelikten sonra en sık görülen

gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) türüdür. Plasental site trofoblastik tümör (PSTT) veya epiteloïd trofoblastik tümör (ETT), molar olmayan bir gebelikten sonra GTN'nin yalnızca yüzde 1 ila 2'sini oluşturur(18).

Koryokarsinom, erken vasküler invazyon ve yaygın metastazlarla karakterize, oldukça agresif bir GTN formudur. Bu durumun klinik belirtileri öncelikle hastalığın yaygınlığı ve metastazların konumuna göre belirlenir. Koryokarsinom belirtileri arasında; kanama, karın ağrısı, şişlik, ateş, kilo kaybı, baş ağrısı, nöbetler ve solunum problemleri görülür.

Koryokarsinom tipik olarak kan dolaşımı yoluyla yayılır ve metastaz bölgesinden kanamaya ve diğer semptomlara yol açar(19).

1.5.5 Plasental Site Trofoblastik Tümör

PSTT tipik olarak molar olmayan küretaj veya hamilelik sonrasında tanımlanır, ancak molar gebelikten sonra da ortaya çıkabilir. PSTT tanısı hamilelikten birkaç ay, hatta yıllar sonra konulabilir(20).

PSTT ile invaziv mol veya koryokarsinom arasındaki temel ayırt edici özelliklerden biri, oldukça düşük seviyelerde hCG salgılanmasıdır. Bu özellik, PSTT'yi önemli ölçüde daha yüksek hCG seviyeleri sergileyen diğer iki durumdan ayırır(21). PSTT koryokarsinomla karşılaştırıldığında daha az vasküler invazyon, nekroz ve kanamaya neden olmaktadır. Üstelik PSTT, bölgesel lenf nodlarına veya diğer metastatik bölgelere metastaz yapmadan önce uzun bir süre boyunca uterus içinde lokalize kalma eğilimindeyken, koryokarsinom daha agresif bir metastatik davranış sergiler(22).

1.5.6 Epiteloïd Trofoblastik Tümör

Epiteloïd Trofoblastik Tümör (ETT), koryonik tip ekstrasvillöz trofoblastların dönüşümünden kaynaklanan GTN'nin nadir bir varyantıdır(23). Bu fenomen, uterus içinde çoğalan ve kitle oluşumuna yol açan anormal trofoblastik hücrelerin varlığıyla karakterize edilir. ETT, GTN'nin nispeten nadir görülen bir belirtisi olarak kabul edilir ve sıklıkla yüksek nüks ve metastaz riski ile ilişkilidir. Ayrıca ETT'nin uygun tanı ve tedavisi için jinekologları, patologları ve onkologları içeren multidisipliner bir yaklaşım sıklıkla gereklidir.

1.6 Klinik

Anormal vajinal kanama, uterusun gestasyonel yaşa göre daha büyük olması, 20 haftadan önce gelişebilen preeklampsi, hiperemesis gravidarum, teka lutein kistleri ve trofoblastik emboli kliniği ile hastalar başvurabilmektedir.

Mevcut uygulamaya göre, mol hidatidiform vakalarının yalnızca küçük bir yüzdesi preeklampsi ile ilişkilidir; bu oran 8,5 haftalık gebelikte yüzde 1 ila 3,5 arasındadır (13). Komplet mol ileri gebelik yaşlarında ortaya çıktığında preeklampsi daha yaygın olarak görülür. Örneğin, 1988'den 1993'e kadar komplet mol olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 74 hastadan yalnızca birinde preeklampsi vardı(10).

1.7 Tedavi

Vakum küretaj, uterusun boşaltılması işlemi, serviksin mekanik olarak genişletilmesini, uterus içeriğinin aspire edilmesini ve molar dokunun kapsamlı bir şekilde çıkarılmasını sağlamak için plastik kanül ile yapılır. Keskin küretaj, perforasyon riski yüksek olduğundan uterusu boşaltmak için değil vakumdan sonra kontrol amaçlı kullanılabilir. Uterus içeriğinin tamamen boşaltılmasını sağlamak için ultrason rehberliğinin kullanılması tavsiye edilir (14). Bu yöntem, hamileliğin sonlandırılması veya düşükten sonra mevcut olan herhangi bir kalıntı dokunun güvenli ve etkili bir şekilde çıkarılmasını kolaylaştırmak için klinik uygulamada optimal bir yaklaşım olarak kabul edilir. Ultrason rehberliğinin kullanılması rahim boşluğunun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır ve bu da işlem sırasında ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların teşhis ve tedavi edilmesini sağlar. Anesteziden sonra işlem yapılırken oksitosin, mayi içerisinde infüzyon şeklinde verilir. İşlem bittikten sonra uterin kavitede gebelik materyali olup olmadığı ultrason ile kontrol edilir.

Seçilmiş hastalarda histerektomi yapılabilir. Başka bir gebelik düşünülüyor ve cerrahi sterilizasyon isteniyorsa, malign gelişim riski olan menopoza yakın hastalarda veya kanmanın durdurulmadığı olgularda histerektomi yapılabilir. Histerektomi, abdominal veya laparoskopik olmak üzere iki yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Yaklaşımın seçimi uterusun büyüklüğü ve cerrahın deneyim düzeyi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (15).

Yüksek riskli ve takibin mümkün olamayacağı hastalarda profilaktik kemoterapi verilebilir.

1.8 Takip

Postoperatif dönemde hCG düzeyi çok önemlidir ve negatifleşinceye kadar takip edilmelidir. hCG seviyelerinin kalıcı olarak yükselmesi aynı zamanda metastatik invaziv mol, koryokarsinom veya nadir durumlarda plasental bölge trofoblastik tümör veya epiteloïd trofoblastik tümörün gelişmesinden de kaynaklanabilir. Sosyoekonomik koşullar ve kamu hastanelerine ulaşma güçlüğü yaşayan hastalarda tedavi protokollerine uyum daha düşüktür.

Azalan hCG seviyesi, üç haftalık bir süre boyunca seviyenin dört değerde yüzde ondan fazla giderek azaldığı bir durumu ifade eder. Bu, 1, 7, 14 ve 21. günlerde hCG değerleri alınarak ve bu değerler arasında yüzde onun üzerinde bir düşüş gözlemlenerek belirlenir. Komplet mol ve parsiyel molde, hCG düzeylerinin normalleşmesi genellikle küretajdan sonra 4-6 hafta içinde gerçekleşir.

İnvaziv mol ve koryokarsinomda ise hCG düzeylerinin normalleşmesi daha uzun sürebilir.

HCG seviyesi tespit edilemez hale geldiğinde, parsiyel veya komplet mol olan hastalarda GTN gelişme riski yüzde birden çok daha az olur(16).

1.8.1 Molar Gebelikte HCG Düzeyi Takibi Sıklığı

Molar gebelikte hCG düzeyleri, hastalığın evresine ve tipine göre değişen aralıklarla takip edilir. Komplet mol ve parsiyel molde, hCG düzeyleri genellikle küretajdan sonra her 2-4 haftada bir takip edilir. İnvaziv mol ve koryokarsinomda ise hCG düzeyleri genellikle her 1-2 haftada bir takip edilir.

HCG düzeyleri normalleşinceye kadar takipler devam eder.

1.8.2 HCG Düzeyi Artması

HCG düzeylerinin artması, molar gebeliğin tekrarladığını veya hastalığın ilerlediğini gösterebilir. Bu durumda, ek tedavi gerekebilir.

1.9 GTH'nin Tedavisi

GTH'nin tedavisi, hastalığın evresine ve tipine göre değişir.

Komplet Mol ve Parsiyel Mol tedavisi, genellikle küretaj ve kemoterapi ile yapılır.

Evre I (non-metastatik) ve Evre II-III (metastatik) risk skoru <7 olan hastalar düşük-riskli olarak kabul edilir. Bu hastalar tek-ajan metoreksat (MTX) veya aktinomisin D (Act-D) kemoterapisi alırlar

Evre IV veya Evre II-III ve risk skoru >7 olan hastalar yüksek-riskli olarak kabul edilir ve çoklu-ajan kemoterapi ve/veya adjuvan radyoterapi/ cerrahiyle agresif şekilde tedavi edilirler.

İnvaziv Mol tedavisi, genellikle kemoterapi ile yapılır.

Koryokarsinom tedavisi ise genellikle kemoterapi ve cerrahi ile yapılır.

Kemoterapi tedavisi genellikle üç döngüden oluşur. Her döngü, birkaç hafta sürer.

Tablo.1.Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Evreleme Sistemi (24)

FIGO 2000 Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Evreleme Sistemi	
EVRE	TANIM
I	Uterusa sınırlı hastalık
II	Uterus dışı genital yapılarda (adneksler, vajen, broad lig.) sınırlı hastalık
III	Akciğer metastazı
IV	Diğer uzak metastaz

Tablo.2.GTN Prognostik Skor İndeksi(24)

Prognostik Faktör	Skor			
	0	1	2	4
Yaş (yıl)	<40	≥40		
Önceki gebelik öyküsü	Mol hidatiform	abortus	Term gebelik	
Tedaviye kadar geçen süre(ay)	<4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi hcg(IU/L)	<10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - 10 ⁵	≥10 ⁵
En büyük tümör kitlesi (cm)	<3	3-5	>5	
Metastaz bölgeleri	Akciğer	Dalak, böbrek	Gastrointestinal sistem	Beyin, karaciğer
Metastaz sayısı	0	1-4	5-8	>8
Başarısız kemoterapi			Tek ajan	2 veya daha fazla ajan

Bir hastanın toplam puanı, her prognostik faktör için bireysel puanların eklenmesiyle elde edilir.

<7 Düşük risk

≥7 Yüksek risk

Düşük riskli GTN rejimlerinde kullanılan ajanlar

-Metotreksat

-Daktinomisin

Yüksek riskli GTN rejimlerinde kullanılan ajanlar

-EMA/CO: Etoposide, Methotrexate, Dactinomycin/
Cyclophosphamide, Vincristine

-EMA/EP (or EP/EMA)

-TP/TE: Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel, Etoposide

-BEP: Bleomycin, Etoposide, Cisplatin

-VIP: Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin

-ICE: Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide

-TIP: Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin

-PD-1/PD-L1 inhibitors

-Capecitabine-based regimens

-Gemcitabine ± cisplatin

-High-dose chemotherapy with peripheral hematopoietic cell
transplant (HCT)

1.10 GTH'nin Komplikasyonları

GTH'nin komplikasyonları, hastalığın evresine ve tipine göre değişir. Kanama, septisemi, kemoterapiye bağlı yan etkiler, böbrek yetmezliği ve ölüm görülebilir.

1.11 Sonuç

GTH, günümüzde en iyi tedavi edilebilen jinekolojik kanser türüdür. Son KT dozunda sonra en az bir yıl boyunca doğum kontrol yöntemi tavsiye edilmelidir. Bu hem gebeliğin olası bir relapsı gizlemesini önlemek hem de anormal gebelik insidansını azaltmak için gereklidir. Erken tanı ve tedavi ile, GTH'den kaynaklanan ölüm riski çok düşüktür.

Kaynaklar

- 1) Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):486-91. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282dc94e5. PMID: 17762576.
- 2) Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Feb;26(1):111-31. doi: 10.1016/j.hoc.2011.10.007. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22244665.
- 3) Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol*. 2003 Sep;46(3):541-56. doi: 10.1097/00003081-200309000-00006. PMID: 12972736.
- 4) Ozalp SS, Yalcın OT, Tanır HM. Hidatiform mole in Turkey from 1932 to 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73: 257-8.
- 5) Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol*. 2003 Nov;4(11):670-8. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01245-2. PMID: 14602247.
- 6) Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2014 May-Jun;59(5-6):188-94. PMID: 24937955.
- 7) Sebire NJ, Foscett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG*. 2002 Jan;109(1):99-102. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.t01-1-01037.x. PMID: 11843379.
- 8) Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, Horowitz NS, Berkowitz RS. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar;140(3):470-3. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.005. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26777992.
- 9) Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med*. 1998 Jan;43(1):21-7. PMID: 9475145.
- 10) Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov;86(5):775-9. doi: 10.1016/0029-7844(95)00268-V. PMID: 7566847.
- 11) Norman RJ, Green-Thompson RW, Jialal I, Soutter WP, Pillay NL, Joubert SM. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endoc*

- rinol (Oxf). 1981 Oct;15(4):395-401. doi: 10.1111/j.1365-2265.1981.tb00680.x. PMID: 7318191.
- 12) Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1639-45. doi: 10.1056/NEJMcp0900696. PMID: 19369669.
 - 13) Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Mar;198(3):302.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.036. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18177836.
 - 14) Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):86-93. doi: 10.1002/ijgo.13877. PMID: 34669197; PMCID: PMC9298230.
 - 15) Sugrue R, Foley O, Elias KM, Growdon WB, Sisodia RMC, Berkowitz RS, Horowitz NS. Outcomes of minimally invasive versus open abdominal hysterectomy in patients with gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2021 Feb;160(2):445-449. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.11.022. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33272644.
 - 16) Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep;106(3):548-52. doi: 10.1097/01.AOG.0000174583.51617.25. PMID: 16135585.
 - 17) Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):486-91. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282dc94e5. PMID: 17762576.
 - 18) Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Feb;26(1):111-31. doi: 10.1016/j.hoc.2011.10.007. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22244665.
 - 19) Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):531-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.073. Epub 2010 Aug 21. PMID: 20728069.
 - 20) Osborne R, Dodge J. Gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Jun;39(2):195-212. doi: 10.1016/j.ogc.2012.03.002. PMID: 22640711.

- 21) Zhao J, Lv WG, Feng FZ, Wan XR, Liu JH, Yi XF, Qu PP, Xue FX, Wu YM, Zhao X, Ren T, Yang JJ, Xie X, Xiang Y. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016 Jul;142(1):102-108. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.006. Epub 2016 May 21. PMID: 27168005.
- 22) Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2006 Mar;100(3):511-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.058. Epub 2005 Oct 21. PMID: 16246400.
- 23) Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998 Nov;22(11):1393-403. doi: 10.1097/00000478-199811000-00010. PMID: 9808132.
- 24) FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Jun;77(3):285-7. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00063-2. PMID: 12065144.

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ile Oksidatifstres Arasındaki İlişki

Halis Gökyer¹

Halit Demir²

Özet

Gastrointestinal sistem, özefagus, incebağırsak ve mideden oluşmaktadır. İnsan midesi dört anatomik bölgeye ayrılmıştır. Alt özofagus sfinkterinin altında yer alan kardias, midenin üst eğriliğinden oluşan fundus ve büyük bölüm ve merkezi bölgede bulunan korpus ve midenin alt bölgesinden oluşan antrum sfinkteridir. Özofagus, gastrik ve bağırsak mukozasının sürekli olarak iç ve dış oksidanlara maruz kalması sebebiyle gastrointestinal (GI) sistem reaktif oksijen türlerini (ROT) üretir. Bu sebeple, GI sistem ROT için oldukça duyarlıdır. Çünkü bu ROT'lerin oluşumu DNA'ya zarar verip mutasyonlar üreterek hem hastalık hem de kanser üretebilir. Oral yolla alınan ilaçlar ve patojenler, oksidatifstresle ilişkili bulunan inflamatuvar hücre sitokin üreticilerini aktive ederek inflamasyona sebep olur. Astroduodenal ülserlerin, GI malignitelerin ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi çeşitli GI patolojik koşulların oksidatif stresle derin ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem hastalıklarında oksidatif stres, reaktif oksijen türlerini (ROT), reaktif oksijen türleri (ROS), nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) yaygın kullanımı gastrik ülser ve üst gastrik sistem kanamaları gibi gastrointestinal sistem hasarı oluşturmaktadır. Bu nedenle, oksidatif stres, başta kanser olmak üzere gastrointestinal, diyabet, kardiyovasküler, nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinden sorumludur. Oksidatifstresin stresin neden olduğu gastrik ülser aynı zamanda DNA hasarına yol açabilir. Buna karşın, antioksidan aktiviteler ise bu hasarı önleyebilir. Sonuç olarak, gastrointestinal sistem hastalıkları ile oksidatif stres arasında ciddi ilişki vardır.

1 Doktora Öğrencisi

2 Prof. Dr.

GİRİŞ

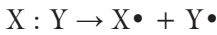
1.Oksidatif stress

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar rasındaki homeostaz (dengenin bozulması) oksidatifstress olarak tanımlanır.Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizmanın sonucu olarak veya gastrointestinal sistem hastalıkları, iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler (Yan ve ark., 1998; Dokuyucuve ark., 2014). Oksidatifstres, başta kanser olmak üzere gastrointestinal, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinden sorumludur (Berlettve ark., 1997; Şahinve ark.,2012).

1.1.Serbestradikal

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş electron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler.Serbestradikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbestradikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği Kabul edilmektedir (Kılınçve ark., 2002).

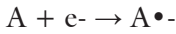
- Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.



- Normal bir molekülün bir elektronun kaybına uğraması



- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



Üretilen bu radikaller membrane lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleikasitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücrel hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir.

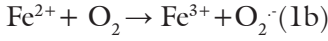
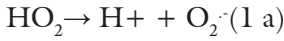
1.2.Reaktifoksijentürleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen (O₂) veya dioksijen olarak adlandırılır: Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere

hücrel kompartımanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksitradikali ($O_2^{\cdot-}$), Hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve Hidrojenperoksit (H_2O_2) 'dir. Bunlardan ilk ikisi serbes tradikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır (Navarro ve ark.,2004).

1.2.1.Süperoksitradikaleri ($O_2^{\cdot-}$)

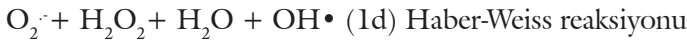
Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir electron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur (1a).



Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyon süperoksit radikali meydana getirebilir (1b) (Valko ve ark., 2005).

1.2.2.Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücrel kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının ($O_2^{\cdot-}$) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ($OH\bullet$) oluşturur (Moncada ve ark.,1991; Jomova ve ark., 2011).



Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan oluştuğu yerden uzakta olan ve Fe^{2+} içeren hücrel membranlarda da hasar oluşturabilir.

1.2.3.Hidroksil radikalleri ($OH\bullet$)

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 10-9 saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler (Ayala ve ark., 2014). Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır (1c ve d). Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden

bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur (Yin ve ark., 2011).

1.3.Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentezlenen hücre içi bir enzimin faaliyeti sonucu oluşur. NO kendisi serbest radikal olmasına rağmen bazı durumlarda antioksidan görevi de görebilmektedir (Barodka ve Ark.,2014).Nitrat, insanlar için faydalı ve tehlikeli olmak üzere ikili bir önemli etkiye sahiptir. Nitrat gastrointestinal sistem hastalığı, böbrek hastalığı ve metabolik bozukluğu olan hastalarda olumlu etkiler göstermiştir (Habermeier ve ark, 2015). İnsan vücuduna, nitrat besin yoluyla girer ve vücudun kendisi için tehlikeli değildir. Fakat nitrat nitrite dönüşürse bir risk faktörü haline gelir. Nitritler ya mikrobik aktivite ya da gastrik sıvı gibi asidik bir ortamda oksijen ve reaktif oksijen türlerini (ROT) varlığında nitrosilperoksiteveya buna tekabül eden oksidatif/nitrosatif hasara katılan radikal/iyonik ara maddeler gibi ikincil moleküller üreten NO'ya dönüşür. Bununla birlikte, NO'dan türetilen moleküllerin biyolojik aktiviteleri araştırılmaktadır. Örneğin NO, tansiyon üzerine farmakolojik etkiler içerebilir, inflamasyon ve oksidatif stres süreçlerine katılabilir veya yüksek kanserojenik potansiyele sahip olan N-nitroso bileşiklerinin endojen formasyonuna neden olabilir (Habermeier ve ark, 2015). NO, kendi başına bir N-nitrozolan ajan değildir, fakat hızla peroksinitrit, nitrozaminler veya nitrosüreye dönüştürülebilir. Kemiriciler ve maymunlarda sadece N-nitrosoureaszın beyin tümörlerine neden olabileceği, buna karşılık N-nitrozaminlerin beyin haricinde çeşitli organlarda kansere neden olduğu bazı çalışmalar bildirilmiştir (Dietrich ve ark, 2005).

2.ANTİOKSİDANLAR

Biyolojik sistemlerde genel olarak serbest radikallerin daha spesifik bir alt grup olarak ise ROS'un hücresel yapılara vereceği hasarı engellemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Endojen (antioksidan enzimler vb.) ve Ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılan antioksidanların etki mekanizmaları, Oksijeni ortamdan uzaklaştırır veya lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar. Katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırırlar. Süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip ROS'u ortamdan uzaklaştırır veya daha zayıf moleküllere çevirirler. Serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engellerler. Serbest radikallere bağlı oluşan hasarı onarıcı etkiler gösterirler (Gupta ve ark., 2014).

2.1. Gastrik Mukozada Antioksidan Sistemler

Düşük ve orta miktarlarda, reaktif oksijen türlerini (ROT) muhtelif fizyolojik süreçlerde faydalı etkilere sahiptir. Fakat antioksidan sistemler ile ilişkili ROT'un dengesiz üretimi, oksidatif doku hasarına sebep olur. Antioksidan yollar ROT'un olumsuz etkilerini sınırlayabilir ve antioksidan reaksiyonlarını dengeleyebilir. Antioksidanlar, canlı organizmada serbest radikalleri oksitleyerek uzaklaştırır ve sonuç olarak ROT fazlalığını engeller. Bu sistemler hem endojen hem de eksojen antioksidanlar ile enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalarla gerçekleşir. Gastrointestinal (GI) sistem yoldaki temel enzimatik antioksidanlar süperoksitdismutazın (SOD), glutatyon (GSH) peroksidaz, GSH-redüktazve katalaz (CAT)'dır (Bhattacharyya ve ark, 2014).

2.2. Endojen Antioksidanlar

SOD enziminin aktivitesi ile H_2O_2 'nin neden olabileceği Gastrointestinal (GI) sistem mukozal hasarlar ortadan kaldırılabılır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma, mide ülseri üretirken, artan etkinliği hastalarda ülseri iyileştirme sürecine katılmaktadır. Örnek olarak, gastrikadenokarsinoma ve skuamöz hücreli özofagealkarsinom dokuları mukozal Mn-süperoksitdismutazın (Mn-SOD) ekspresyonunda artış göstermektedir. Fakat, Cu-Zn-süperoksitdismutaz aktivitesi kanser dokularında normal dokular ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Fakat bu değişiklikler patolojik veya değişen homeostaz (iç denge)'inin bir yansımasının olup olmadığı açık değildir (Janssen ve ark, 2000).Gastrik kan akışı farklı mekanizmalarla düzenlenir. NO, gastrik mukoza bütünlüğünün korunmasında temel teşkil eden gastrik mukozanın vazodilatasyonunu teşvik eden tedaviedici bir faktördür. NO'nuninhibisyonuna şiddetli akut gastrikmukozal lezyon eşlik eder ve kronik gastrik ülserlerin iyileşmesini geciktirir. Bununla birlikte NO, mide mukozal yaralanmalarında hem sitoprotektif hem de sitotoksik işlevler gösterir. Gastrik dokulardaki NO'nunendojen formu, etanol ile indüklenen hemorajik hasarın iyileştirilmesine ve mide mukozal bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur (Sugata ve ark, 2003; Kwiecien ve ark, 2014).

3. Gastro intestinal

İnsan midesi gastrointestinal sistem, özofagus ve ince bağırsak arasında yer alır. İnsan midesi dört anatomik bölgeye ayrılmıştır alt özofagusfundusunun altında yer alan kardias, midenin üst eğriliğinden oluşan fundusen büyük bölüm ve merkezi bölgede bulunan korpus ve midenin alt bölgesinden oluşan antrumpilorsfinkteridir. Histolojik olarak mide, mukoza, submukoza, muskulariseksterna ve serosa tabakalarından; mukozada epitel ve

lamina propria olarak bilinen gevşek bağ dokusu tabakasından oluşur. Gastrik epitelyum, tek bir hücre katmanından oluşan sütunlu yapıdadır ve lümeni mide duvarından ayırır. Mikroskopik olarak bu sütun epitel, glandüler bir yapıda organize edilmiştir. Bu mide bezleri lümeninden serosaya kadar üç ana bölgeye ayrılır: (1) yüzey, (2) boyun veya isthmus ve (3) taban. Mide bezleri anatomik yapılarına bağlı benzersiz fonksiyonlara hizmet eden özel hücre tiplerinden oluşur. Gastrik epitelyum, mide bezinin en üst bölgesinde yer alan yüzey tarafından üretilen kalın mukusla kaplıdır. Mukoz boyun hücreleri, mide bezinin isthmusu içinde bulunur ve yüzey mukoza çukur hücreleri gibi mukus ve bikarbonat salgılayarak zararlı sindirim enzimlerinden ve mide asidinden mideyi korur (Choi ve ark, 2014).

3.1. Gastrik Mukozal Yaralanma ve Oksidatif Stres

Özofagus, gastrik ve bağırsak mukozasının sürekli olarak iç ve dış oksidanlara maruz kalması sebebiyle gastrointestinal (GI) sistem reaktif oksijen türlerini (ROT) üretir (Hiraishi ve ark, 1994). Bu sebeple, GI sistem ROT için oldukça duyarlıdır. Çünkü bu ROT'lerin oluşumu DNA'ya zarar verip mutasyonlar üreterek hem hastalık hem de kanser üretebilir (Farinati ve ark, 1998). Oral yolla alınan ilaçlar ve patojenler, oksidatif strese katkıda bulunan inflamatuvar hücre sitokin üreticilerini aktive ederek inflamasyona sebep olur. astroduodenal ülserlerin, GI malignitelerin ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi çeşitli GI patolojik koşulların oksidatif stresele derin ilişkili olduğu bazı çalışmalarda görülebilmektedir. Buna ek olarak, çeşitli GI hastalıklarda da alta yatan inflamasyon ROT ile ilişkilendirilmiştir (Phull ve ark, 1995). Aynı zamanda, ROT fazlalığı, inflamasyona neden olan polimorfonükleer nötrofilleri uyarır veya aktive eder ve dolayısıyla dokunun daha da hasar görmesini sağlar (Bhattacharyya ve ark, 2014). Özofagus, gastrik asit ve safra tuzları ROT'nin artışa neden olan reflüden dolayı inflamasyon (özofajit) ile ilişkilendirilir ve antioksidan savunmaları azalırken ROT ile uyarılabilir gen ekspresyonunda daha çok artışa neden olur (Bhattacharyya ve ark, 2014). Gastroözofajial yolda asit ve safra ile uzun süreli temas özofajialepitelde hasara neden olur ve inflamasyonu indükler. Bu durum barretözofagusu ve özofagus adeno karsinomasına neden olan özofagusta erozyon veya ülserasyona yol açar (Song ve ark. 2007). Ayrıca, Barrett özofagusta lipid peroksidasyonu, NO ve HOCl üretimi artar (Wilson ve ark. 1998). Öte yandan, süperoksitdismutazın (SOD) canlı organizmalarda Barrettözofagusu ve adenokarsinoma gelişimini önlediği için ROT'leri süpürücü ajanlar özofageal mukozal hasarı azaltabilir. Antioksidan SOD enziminin ve antioksidan vitamin alımının, vitamin C ve E'nin eksikliği gastroduodenal inflamatuvar hastalıklarla ilişkili ROT'nin birikimine

neden olur (O'Connor ve ark, 1989; Naito ve ark, 1992). Gastritin bir diğer nedeni eksojen faktörlerin katılımıyla bağlantılı olarak H_2O_2 'nin yanı sıra süperoksit ve hidroksil anyonları içeren iskemik hasardır. Bu sebeple sigara, nötrofillerde miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini arttırmaktadır. Bu durum gastrik hasarı tetiklemektedir. Apoptoz ve oksidatif hasar, hücre proliferasyonunun durdurulmasına, aynı zamanda gastrik mukozadaki anjiyogenezin azalmasına neden olabilir (Maity ve ark, 2003). Oksidan ve antioksidan ortamlar arasındaki denge hastalığın ilerlemesini ve iyileşme derecesini düzenler (Davies ve ark, 1992).

3.2. Gastrik Hasarın Oluşumunda Oksidatif Stres

ROT'leri, hücresel seviyede olan proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerle çok reaktif olan, eşleşmemiş kararsız elektronları içeren, oksijen merkezli küçük moleküller şeklinde moleküler oksijen kullanan, hücresel solunum ve enzimatik reaksiyonlar tarafından üretilir. ROT etkileşimleri, hedef molekülleri geri dönüşümsüz olarak etkisiz hale getirebilir ve biriken hücre içi ROT sebebiyle antioksidanların hücre içi seviyelerini de etkiler. Reaktif araçlarını hızla uzaklaştıracak mekanizma ile ROT arasında bir denge vardır ve bu denge bozulabilir. ROT'ların bertaraf edilmesinde rol alan koruyucu mekanizmalar arasında, bu türlerin zararlı etkilerinden uzaklaşmak için SOD, glutatyon (GSH) peroksidaz ve katalaz (CAT) bulunmaktadır (Kulkarni ve ark, 2007; Kecec ve ark, 2009). ROT ultraviyole radyasyon, sigara, alkol, nonsteroidanti inflamatuvar ilaçlar, iskemik-reperfüzyon hasarı, kronik enfeksiyonlar ve inflamatuvar bozukluklar gibi çok sayıda egzogen ve endojen faktöre cevap olarak üretilmektedir (Bhattacharyya ve ark, 2014). Hücre içi kaynaklar arasında (Pritchard ve ark, 2001; Balaban ve ark, 2005), mitokondriyal elektron transportu çoğu memeli hücresinde ROT için en önemli üretim bölgesidir (Poyton ve ark, 2009). ROT üreten kimyasal reaksiyonları katalizleyen enzimler; peroksidazlar, NADPH oksidaz, NADPH oksidaziformları (NOX), XO, lipoksigenazlar, glikoz oksidaz, miyeloperoksidaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve siklooksijenazlardır (COXs) (Kulkarni ve ark, 2007; Swindle ve Metcalfe, 2007). Moleküler azot aynı zamanda nitrik oksit (NO), azot dioksit (NO_2) ve reaktif azot türleri (RAT) olarak da bilinen peroksinitrit ($ONOO_2$) ve azot trioksit (N_2O_3) gibi radikal olmayan bileşikler radikal reaktif bileşikler üretebilir. Bu serbest radikaller, dış elektron yörüngesinde eşleşmemiş elektronların varlığı nedeniyle dengesizdirler ve günümüzde hem oksidatif hem de nitrosatif stres etyolojisinde çok çeşitli hastalığın oluşum süreçlerinde önemli rol oynamaktadırlar (Kulkarni ve ark, 2007; Swindle ve Metcalfe, 2007).

3.3. Gastrik Mukozada ROT Oluşumuna Katılan Faktörler

Gastrointestinal sistemde oksidatif stres oluşturan çok sayıda dış tetikleyici faktör vardır. Örneğin, radyasyonla indüklenen hücre ölümleri, radyasyona bağlı sendromların gelişiminde çok önemli ve kritik bir faktör olabilecek ROT'ni indükleyebilir (Clemens ve ark, 1990). Benzer şekilde, kinonlar gibi çeşitli kimyasal maddeler, arsenik, cıva, krom ve kadmiyum gibi ağır metaller; organik çözücüler; böcek ilaçları gastrik mukoza için ROT'nin yaygın eksojen kaynaklarıdır (Bolton ve ark, 2000, Bhattacharyya ve ark, 2014). Tütün kullanımı peptik ülserler, özofagealreflü hastalığı, Barrettözofagusu, gastrik kardiyak ve distal bağırsakta karsinom gibi çeşitli Gastrointestinal sistem hastalıklarıyla alakalıdır. Kemoterapötik ajanlar (kanser kemoterapisi), birçok toksik ikincil etkilere sebep olan ROT'nin diğer kaynağıdır; indüklenen Gastrointestinal sistem hastalıkları toksisitesinin sonucu besinlerin emiliminde bir azalma olmaktadır (Bhattacharyya ve ark, 2014). Buna ek olarak, makro besin maddeleri veya mikro besinler de ROT üretebilir. Bunlar demir ve bakır ile yapılan Fenton reaksiyonu sonucu da üretilir. Bu reaktif türler, lipidperoksidasyonuna ve oksidatif strese neden olurken kanser ve inflamasyon için bir risk faktörüdür (Fraga ve Oteiza, 2002). İşlenmiş gıdalardaki trans-yağ asitleri de ROT üretir. Fenol içeren bitkilerdeki gıdalar vücuttaki oksidanları artırır, yüksek konsantrasyonda etanol ise doğrudan gastrointesinal sistem yolunun mukoza tabakasına zarar verebilir (Hernandez-Munoz ve ark, 2000, Zapolska-Downar ve ark, 2005).

3.4. Gastrik Mukozal Hasarında Oksidatif Stresin Hücre Proliferasyonu ve Apoptozis Dengesindeki Rolü

Bir çok çalışmada da belirtildiği gibi, ROT hücrede ters işlevlere sahiptir. Hücre hasarına katılırlar, fakat süperoksit, hidrojen peroksit veya NO gibi bazı ROT'leri, hücre çoğalması, farklılaşması, yaşlanması ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik hücre işlemleri modüle ederek hücre sinyallemede gerekli olabileceğini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Düşük ROT seviyelerine maruz kalma, fibroblastlar ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere birçok memeli hücrelerinin büyüme tepkisini artırabilir. Tersine, ROT antioksidanları veya ROT süpürücülerini, fibroblastlarda, düz kas hücrelerinde, epitelyal hücrelerde ve kanser hücre hatlarında normal hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Bu sonuçlar, tüm ROT'nin uzaklaştırılmasının hücreler için avantajlı olmadığını ileri sürmektedir (Wang ve ark, 2003; Shi M ve ark., 2004)

3.5. GI Mukozada NSAİİ'lerin İndüklediği Oksidatif Hasar ile Apoptozis, Anjiyogenez, Antioksidan Enzimler ve İnflamasyon Arasındaki İlişki

Peptik ülserler, duodenal ve mide ülserlerinin de dahil olduğu çok faktörlü ve kompleks bir hastalıktır. Tıbbi gelişmeler olsa da, peptik ülserlerin yönetimi ve bunların komplikasyonları, hastalık için yüksek morbidite ve ölüm oranları ile önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (Farzaei ve ark, 2015). NSAİİ'ler klinik tıpta inflamasyonu, ateşi ve ağrıyı azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır ve siklooksijenaz (COX) seçici olmayan inhibitörler ve COX-2 selektif inhibitörleri olmak üzere ikiye ayrılırlar. (Marjoribanks ve ark, 2015). Epidemiyolojik çalışmalar, COX seçici olmayan NSAİİ'lerikullanılan hastaların gastrointestinal yolunda daha yüksek bir ülser riskine sahip olduklarını göstermektedir. Başlıca COX seçici olmayan inhibitörler arasında aspirin, diklofenak, indometasin, piroksikam, naproksen ve ketoprofen bulunmaktadır (FalcaoHde ve ark, 2013; Farzaei ve ark, 2015; Marjoribanks ve ark, 2015). Ayrıca, ROT'lar biyolojik makromoleküllere oksidatif hasar verebilir ve proteinler, lipidler ve mitokondriyal DNA ile reaksiyona girebilir. ROT'largastrointestinaltraktusundaki çeşitli apoptotik yolları etkileyerek hücrelerin ölümüne sebep olur (Musumba ve ark, 2009; Cheng ve ark, 2013).

3.6. Ülserasyonda Oksidatif Stres ve Antioksidan Enzimlerin Rolü

NSAİİ ile indüklenen LPO (malondialdehit, MDA), ve oksidatif stres Gastrointestinal sistem mukozada ülserlere neden olabilir (Stancova ve ark, 2015). NSAİİ'lerin oral yoldan verilmesinin artmış laktatdehidrogenaz salınımı, mukozal LPO, DNA hasarı ve in vivo olarak mide mukus sekresyonunda azalma yolu ile Gastrointestinal sistem oksidatif hasara neden olduğunu göstermiştir. Selenyum-bağımlı enzim GPx'in hidrojenperoksit atığına karşı bir bariyer olarak etki ettiği düşünülmektedir. Brigelius-Flohe, Gastrointestinal sistem zoenziminin (GI-GPx) klasik enzimle ilişkili olduğunu ve ksenobiyotik metabolizmasından hidrojenperoksitlere karşı bir bariyer sağlayabileceğini göstermiştir.

3.7. Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Gastrik Oksidatif Stres

Mide suyuna bakteri bulaşması, midede asit üretiminin yetersiz olduğu durumlarda (hipo- veya achlorhydria) sık görülür. Bu gibi durumlarda nitrat indirgeyen mikroorganizmalar bulunur. NO'dan türetilen reaktif azot türleri (RAT) potansiyel olarak zararlıdır. Ayrıca, bu reaktif türe bağlı DNA ve doku hasarının, mikrobiyal enfeksiyon esnasında artabileceği ileri sürülmüştür. Parazit veya virüslerin yanı sıra gastrit, hepatit ve kolit gibi inflamatuvar hastalıklar ile bakteriyel enfeksiyonlar, sırasıyla mide, karaciğer

ve kolorektum kanserleri için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Liu ve ark, 2009; Epplen M, 2014).

3.8. Gastrointestinal sistem hastalıklarında oksidatif stresin rolü

Epidemiyolojik çalışmalar diyetle daha fazla fitokimyasalların tüketilmesinin gastrointestinal sistemin sağlığı için önemli olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda oleuropeinin anti-oksidan ve anti-inflamatuar etki göstererek, anjiyogenezi ve epitel dokuyu koruyarak gastrik ülserle karşı koruyucu etki gösterebileceğini ortaya konulmuştur. İndometazinin serbest radikal oluşumunu tetikleyerek oluşturduğu oksidatif hasarın profilaktik ajan olarak verilen oleuropein tarafından baskılandığı bulunmuştur. Sonuçlar mide koruması ve gastro duodenal mukozal hasarın onarımı ve iyileşmesi sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Böylelikle epitel hücrelerin yenilenme prosesi ve yeni hücrelerin beslenmesi için gerekli vaskülarizasyon mekanizması devam ederek mide koruması sağlanmıştır. Oleuropein ile oksidatif enzimlerin baskılanması, anti-oksidatif enzimlerinin ise eksprese edilmesi hem büyüme faktörlerinin sentezlenmesinin hem de DNA hasarının oluşmamasını sağlamıştır. Mide koruyucu olarak görev yapan endojen bir glikozile protein olan musin mide epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Musinlerin temel özelliği, jelleri oluşturma yetenekleridir. Bu nedenle, jel benzeri salgıların çoğunda kilit bir bileşen olup, yağlamadan hücre sinyalizasyonuna ve kimyasal engeller oluşturmaya kadar çeşitli mide koruyucu işlevler sunarlar. Bu nedenle, oleuropein bu ve diğer NSAİİ'lerin neden olduğu mide hasarının önlenmesinde yararlı olabilir. Oleuropeinin mide koruyucu etkisinin yanında serbest radikallere karşı antioksidan etki olduğu bildirilmiştir.

Sonuç

Serbest radikaller gastrointestinal sistem, kardiyovasküler, inflammatuar, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar. Antioksidanlarla serbest radikal oluşumunu önleyerek doku hasarını önler yada azaltır. Süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyonperoksidaz (GPx) enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynar. Oksidatif stresin birçok Gastrointestinal sistem hastalığının oluşum ve ilerlemesi sürecindeki önemi çalışmalarla ortaya konmuştur. Oksidatif stresin bu hastalıkların patofizyolojisindeki öneminin bilinmesi, hastalığın oluşmadan önce hücresel düzeyde tanınmasına veya antioksidan yaklaşımların klinik uygulamada yer almasına imkan verebilir. Epidemiyolojik çalışmalar diyetle daha fazla fitokimyasalların tüketilmesinin gastrointestinal sistemin sağlığı için önemli olduğunu rapor etmiştir. Gastrointestinal sistem hastalıklarında antioksidan içerikli besinler ağırlıklı olarak tüketilebilir.

KAYNAKLAR

- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*;2014:360438.
- Barodka VM, Nagababu E, Mohanty JG, Nyhan D, Berkowitz DE, Rifkin JM, et al. (2014). New insights provided by a comparison of impaired deformability with erythrocyte
- Balaban, R S, S Nemoto and T Finkel. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*,120(4), 483-495.
- Berlett BS, Stadtman ER. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*.;272:20313-20316. oxidative stress for sickle cell disease. *Blood Cells, Mol Dis*.;52(4):230- 5
- Bolton, J L, M A Trush, T M Penning, G Dryhurst, T J Monks. (2000). Role of quinones in toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 13(3), 135-160.
- Bhattacharyya, A, R Chattopadhyay, S Mitra, S E Crowe. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94(2), 329-354.
- Choi E, J T Roland, B J Barlow, R O'Neal, A E Rich, K T. Nam, C Shi and J R
- Goldenring. (2014). Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum. *British Medical Journal*, 63(11), 1711- 1720.
- Clemens M R, C Ladner, G Ehninger, H Einsele, W Renn, E Buhler, H D Waller, K F Gey. (1990). Plasma vitamin E and beta-carotene concentrations during radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 51(2), 216- 219.
- Cheng Y T, C H Wu, C Y Ho, G C Yen. (2013). Catechin protects against ketoprofen-induced oxidative damage of the gastric mucosa by up-regulating Nrf2 in vitro and in vivo. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(2), 475-483.
- Davies G R, N J Simmonds, T R Stevens, A Grandison, D R Blake, D S Rampton. (1992). Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease. *British Medical Journal*, 33(11), 1467-1472.
- Dietrich M, G Block, J M Pogoda, P Buffler, S Hecht, S Preston-Martin. (2005). A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*, 16(6), 619-635.

- Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H, et al. (2014).** Antioxidant effects of ferulic acid and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;183:23-27.
- Epplein M, Z W, Li H, Peek RM Jr, Correa P, Gao J, Michel A, Pawlita M, Cai Q, Xiang YB, Shu XO. (2014).** Diet, *Helicobacter pylori* strain-specific infection, and gastric cancer risk among Chinese men. *Nutrition and Cancer*, 66(4), 550-557.
- Farinati, E, R. Cardin, P. Degan, M. Rugge, F. D. Mario, P. Bonvicini, R. Naccarato. (1998).** Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. *British Medical Journal*, 42(3), 351-356.
- Fraga C G, P I Oteiza. (2002).** Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 180(1), 23-32.
- Farzaei M. H, M Abdollahi, R Rahimi. (2015).** Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World Journal of Gastroenterology*, 21(21), 6499-6517.
- Falcao Hde S, G L Maia, F Bonamin, H Kushima, T M. Moraes, C A. Hiruma Lima, C Takayama, A L Ferreira, A R Souza Brito, F Agra Mde, J M Barbosa Filho, L M Batista. (2013).** Gastroprotective mechanisms of the chloroform and ethyl acetate phases of *Praxelisclematidea* (Griseb.) R.M.King&H.Robinson (Asteraceae) *Journal of Natural Medicines*, 67(3), 480-491.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. (2014).** Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*;15:4405-4409.
- Habermeyer M, A Roth, S Guth, P Diel, K H Engel, B Epe, P Furst, V Heinz, H U Humpf, H G Joost, D Knorr, T de Kok, S Kulling, A Lampen, D Marko, G Rechkemmer, I Rietjens, RH. Stadler, S Vieths, R Vogel, P Steinberg, G Eisenbrand. (2015).** Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(1), 106-128.
- Hernandez-Munoz R, C Montiel-Ruiz, O Vazquez-Martinez. (2000).** Gastric mucosal cell proliferation in ethanol-induced chronic mucosal injury is related to oxidative stress and lipid peroxidation in rats. *Laboratory Investigation*, 80(8), 1161- 1169.
- Hiraishi H, A Terano, S Ota, H Mutoh, T Sugimoto, T Harada, M Razandi, K J Ivey. (1994).** Protection of cultured rat gastric cells against oxidant-induced damage by exogenous glutathione. *Gastroenterology*, 106(5), 1199-1207.
- Janssen A M, C B Bosman, W van Duijn, M MOostendorp-van deRuit, F J Kubben, G Griffioen, C B Lamers, J H van Krieken, C J van de Velde, H W Verspaget. (2000).** Superoxidedismutases in gastric and

- esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer. *Clinical Cancer Research*, 6(8), 3183-3192.
- Jomova K, Valko M. (2011).** Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*;283:65-87. Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens* (1996);10:305-9.
- Keck P J, S D Hauser, G Krivi, K Sanzo, T Warren, J Feder, D T Connolly. (1989).** Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*,246(4935), 1309-1312.
- Kılınc K, Kılınc A. (2002).** Oksijentoksisitesinin aracı moleküller olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*;33:110-118.
- Kulkarni, A. C., P. Kuppasamy, N. Parinandi. (2007).** Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid Redox Signal*, 9(10), 1717-1730.
- Kwiecien, S., K. Jasnos, M. Magierowski, Z. Sliwowski, R. Pajdo, B. Brzozowski, T. Mach, D. Wojcik, T. Brzozowski. (2014).** Lipid peroxidation, reactive oxygen species and Antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65(5), 613-622.
- Liu H, D S Merrell, C Semino-Mora, M Goldman, A Rahman, SMog, A Dubois. (2009).** Diet synergistically affects helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis in nonhuman primates. *Gastroenterology*, 137(4), 1367-1379 e1361-1366.
- Maity P, K Biswas, S Roy, R K. Banerjee, U Bandyopadhyay. (2003).** Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer recent mechanistic update. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 253(1-2), 329-338.
- Marjoribanks J, R O Ayeleke, C Farquhar, M Proctor. (2015).** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD001751. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*;43:109-142.
- Musumba C, D M Pritchard, M Pirmohamed. (2009).** Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(6), 517-531.
- Naito Y, T Yoshikawa, T Ando, A Kishi, S Ueda, H Oyamada, M Kondo. (1992).** Changes in superoxide dismutase activity in the gastric mucosa of peptic ulcer patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 14 Suppl 1, S131-134.

- O'Connor H J, C J Schorah, N Habibzedah, A T Axon, R Cockerl.** (1989). Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources. *British Medical Journal*, 30(4), 436-442.
- Pritchard K A Jr, A W Ackerman, E R Gross, D W Stepp, Y Shi, J T Fontana, J E Baker, W C Sessa.** (2001). Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric-oxide synthase. *Journal of Biological Chemistry*, 276(21), 17621-17624.
- Poyton R O, P R Castello, K A Ball, D K Woo, N Pan.** (2009). Mitochondria and hypoxic signaling: a new view. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1177, 48-56.
- Phull P S, C J Green, M R Jacyna.** (1995). A radical view of the stomach: the role of oxygen-derived free radicals and anti oxidants in gastroduodenal disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 7(3), 265-274.
- Song S, S Guha, K Liu, N S Buttar, R S Bresalier.** (2007). COX-2 induction by unconjugated bile acids involves reactive oxygen species-mediated signalling pathways in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *British Journal of Pharmacology*, 56(11), 1512-1521.
- Sugata H, T Ueno, T Shimosegawa, T Yoshimura.** (2003). Direct detection of nitric oxide and its roles in maintaining gastric mucosal integrity following ethanol-induced injury in rats. *Free Radical Research*, 37(2), 159-169.
- Shi M Y H, Motley ED, Guo Z.** (2004). Overexpression of Cu/Zn superoxide dismutase and/or catalase in mice inhibits aorta smooth muscle cell proliferation. *American Journal of Hypertension*, 17(5), 450-456.
- Swindle E J, D D Metcalfe.** (2007). The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell dependent inflammatory processes. *Immunological Reviews*, 217, 186-205.
- Stancova V, A Zikova, Z Svobodova, W Kloas.** (2015). Effects of the non-steroidal anti inflammatory drug (NSAID) naproxen on gene expression of antioxidant enzymes in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Toxicol Pharmacol*, 40(2), 343-348.
- Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, et al.** (2012). Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *J Clin Exp Invest*; 3:174-180.
- Valko M, Morris H, Cronin MT.** (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*; 12:1161-1208.
- Wang H P, F Q Schafer, P C Goswami, L W Oberley, G R Buettner.** (2003). Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase induces a delay in G1 of the cell cycle. *Free Radic Research*, 37(6), 621-630.
- Wilson K T, S Fu, K S Ramanujam, S J Meltzer.** (1998). Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's

esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Research*, 58(14), 2929-2934.

Yan LJ, Sohal RS. (1998). Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl AcadSci U S A*;95:896-901.

Yin H, Xu L, Porter NA. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev* ;111:5944- 5972

Zapolska-Downar D, A Kosmider, M Naruszewicz. (2005). Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells. *Journlaof PhysiolPharmacol*, 56(4), 611-625.

Konut Radonunun Akciğer Kanseri Üzerindeki Etkisi

Halime Erzen Yıldız¹

Özet

Radon, ²³⁸U zincirinde yer alan ve doğal olarak üretilen, mutajenik özelliklere sahip bir gazdır. Radonun kısa ömürlü bozunma ürünleri ²¹⁸Po, ²¹⁴Pb, ²¹⁴Bi ve ²¹⁴Po radyoaktif izotoplardır ve inhale edildiğinde solunum sisteminde alfa parçacıkları yayarak akciğer hasarına neden olabilir. Akciğer kanseri radon maruziyetinin en belirgin sağlık etkisidir. Radon genel popülasyon için iyonizan radyasyonun en önemli doğal kaynağı olduğundan küresel epidemiyolojik kaygıyı temsil etmektedir. Bu nedenle konutlarda radon konsantrasyonlarının belirlenmesi ve radyolojik açıdan koruyucu önlemlerin alınması önemlidir. Konut radonu için toprak altından difüzyon en önemli kaynaktır. Mevsimsel değişiklikler, yerel jeoloji, bina iç-dış basınç farkı, binanın tipi, binanın bulunduğu ana kayanın özellikleri, bu kayanın geçirgenliği ve gözenekliliği, binanın toprakla temasta olduğu yüzeyin alanı, binanın yalıtımı, doğal gaz, ev içi havalandırma koşulları ve konut sakinlerinin yaşam tarzı maruz kalma seviyelerini etkileyen faktörlerdir. Bu çalışmanın amacı, konut radonunun Akciğer kanseri üzerindeki etkisi konusunda yapılmış çalışmaların analizi ile geniş bir perspektif sunmaktır.

Maliyete yönelik mevcut yöntemlerin sürekli analizi, alınacak radyolojik önlemler, gelecekte yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve sürdürülmesine yardımcı olacaktır. Akciğer kanseri üzerinde sigara ve diğer çevresel maddelerin güçlü kanserojen etkilerinin olması, epidemiyolojik çalışmalarda konut radonunun akciğer kanseri üzerindeki gerçek riskinin tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır.

1. GİRİŞ

İnsanlar yaşamları boyunca karasal kökenli iyonizan radyasyon ve güneş sisteminden kaynaklanan kozmik ışınlarla (trityum (³H), berilyum (⁷Be),

1 Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Orcid No:0000-0002-0603-1815

karbon (^{14}C) vb) doğal olarak maruz kalmaktadır. Karasal radyonüklidlerden en önemlileri uranyum (^{238}U), toryum(^{232}Th) serileri ve potasyum (^{40}K) dur. Bunların çevrede dağılımı bölgenin jeolojisi ve coğrafi durumuna bağlı olarak değişmektedir (Otansev, 2021 Can, 2011). UNSCEAR (Birleşmiş Milletler Atomik Radyasyonun Etkileri Bilimsel Komitesi) raporuna göre doğal radyoaktiviteden dolayı insanların maruz kaldığı yıllık etkin doz 2.4 mSv ' dir ve bunun yaklaşık yarısı radon (^{222}Rn), toron (^{220}Rn) ve bunların kısa ömürlü aktif katı ürünlerine atfedilir (Çelebi vd, 2015, Grzywa-Celińska vd., 2020). ^{222}Rn , yarı ömrü 4.56×10^9 yıl olan ^{238}U 'in bozunma zincirinde yer alan bir soygazdır. Bir bölgedeki radon yoğunluğu; o bölgedeki kaya ve topraktaki uranyum ve radyum içeriği, gözeneklilik, geçirgenlik ve nem içeriği gibi özellikler, meteorolojik ve mevsimsel değişikliklere bağlıdır. Radonun kuru toprakta bozunmadan önceki difüzyon uzunluğu yaklaşık 1.6 olduğundan sağlık açısından tehlikeli bir gazdır (Verma ve Khan, 2014). Topraktaki radon, bina zeminindeki çatlak ve boşluk gibi yapısal kusurlardan dolayı bina içine kolaylıkla nüfuz edebilir. Radon konut gibi kapalı alanlarda birikebildiğinden insanlar iç mekanlarda radona maruz kalır (Kim vd., 2018). Genelde insanlar zamanlarının %90'lık kısmını kapalı ortamlarda geçirdikleri için radona maruz kalmaları önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır. Radon ve onun bozunum ürünleri solunduğunda veya yutulduğunda insan vücuduna girebilir. Radon inert bir gazdır ve fiziksel yarı ömrü 3.823 gündür (Grzywa-Celińska vd., 2020). Bu yüzden, bozunmadan önce solunum sürecinde ekshale edilebilir. Radonun kısa ömürlü bozunma ürünleri olan ^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi ve ^{214}Po radyoaktif izotoplardır ve kendilerini aerosol partiküllerine bağlarlar (Verma ve Khan, 2014). Bu partiküller inhale edildiğinde solunum sisteminde birikebilir, burada radyoaktif bozunmaya uğrayabilir ve alfa(α) parçacıkları yayarak akciğer hasarına neden olabilir (Choi ve Mazzone, 2014). Akciğer kanseri radon maruziyetinin en belirgin sağlık etkisidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sigaradan sonra akciğer kanserinin ikinci önde gelen nedeninin radon olduğunu belirtilmiştir (Jin ve Seo, 2018). Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC), radonu 1.grup kanserojen olarak sınıflandırmıştır. Çok sayıda kohort, vaka kontrol ve deneysel çalışma, radonun kanserojen potansiyelini ortaya koymuştur (Sethi vd., 2012).

Radon genel popülasyon için iyonizan radyasyonun en önemli doğal kaynağıdır ve dünya çapında büyük bir epidemiyolojik kaygıyı temsil etmektedir. Bu nedenle konutlarda radon konsantrasyonlarının belirlenmesi ve radyolojik açıdan koruyucu önlemlerin alınması önemlidir (Reddy vd., 2022). Bu çalışmanın amacı, konut radonunun Akciğer kanseri üzerindeki etkisi konusunda yapılmış çalışmaların analizi ile geniş bir perspektif sunmaktır.

radon renksiz, kokusuz ve tatsız olduğundan duyu organları ile algılanamaz (Yumurtacı, 2014).

Radonun bilinen 34 radyoaktif izotopu vardır. Doğal olarak oluşan ana izotopları ^{222}Rn (radon), ^{220}Rn (toron) ve ^{219}Rn (aktinon)'dur. Bunlar sırasıyla ilkel radyonüklidler olan ^{238}U , ^{232}Th ve ^{235}U doğal radyoaktif serisinin üyeleri olan radyum izotoplarının (^{226}Ra , ^{224}Ra ve ^{223}Ra) bozunum ürünleridir. ^{222}Rn , ^{220}Rn ve ^{219}Rn izotoplarının yarı ömürleri sırasıyla 3.823 gün, 55.6 sn ve 4 sn'dir (Jin ve Seo, 2018; Kang vd., 2019; Paquet vd., 2017). İzotoplarına kıyasla yarı ömrünün uzun olması ve doğada bulunma oranının %99.27 olması nedeniyle ölçümlerde ^{222}Ra kullanılır. ^{222}Rn gazı kararlı hale geçmek için α ve β partikülleri yayarak kısa yarı ömürlü ve katı olan radyoaktif bozunum ürünlerini ortaya çıkarır. Radonun bozunum ürünleri havadaki partiküllere bağlanma eğilimindedir. Radyoaktif seride radondan sonra gelen ^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi ve ^{214}Po kız çekirdekler, α ve β yayımlayan katı elementlerdir. Radonun kısa yarı ömürlü bozunum ürünlerinin (kızlarının) enerjileri ve yarı ömürleri Çizelge 1'de verilmiştir (ICRP, 1987) (Vogiannis ve Nikolopoulos, 2015; Eisenbud, 1987).

Çizelge 1 Radon kızlarının aktivite ve atom başına potansiyel alfa enerjisi

			Potansiyel Alfa Enerjisi		
			Atom başına	Aktivite birimi başına	
^{222}Rn kızları:	$t_{1/2}$	(MeV)	(10^{12} J)	(MeV/Bq)	(10^{-10} J/Bq)
^{218}Po	3.05 dk	13.7	2.19	3.620	5.79
^{214}Pb	26.8 dk	7.69	1.23	17.800	28.6
^{214}Bi	19.7 dk	7.69	1.23	13.100	21.0
^{214}Po	164 μs	7.69	1.23	2×10^{-3}	3×10^{-6}

Radon kimyasal olarak aktif olmamakla beraber oldukça hareketlidir. Bu yüzden hem yer kabuğunda hem de havada göç edebilir. Bir bölgedeki radon potansiyeli o bölgenin jeolojisi, toprak tipi, basınç, rüzgarın yönü ve gücü, nem, kar örtüsü gibi meteorolojik koşullara bağlıdır (Grzywa-Celińska vd., 2020).

Konut havasındaki radon konsantrasyonu mevsimsel ve günlük hava değişimlerine bağlı olarak da değişmektedir. Bu dalgalanmalar nedeniyle, yıllık ortalama konut radon konsantrasyonunun tahmin edilebilmesi için güvenilir ölçümler gereklidir. Radonun kısa ve uzun vadeli ölçümlerini sağlayan farklı yöntemler mevcuttur, ancak WHO tarafından en çok tavsiye

edileni, en az üç aylık bir süre boyunca iz kazanmış alfa dedektörleridir (Riudavets vd., 2022).

2.1. Radon İçin Kullanılan Doz Birimleri

Solumuyla alınan doz havadaki radon ürünlerinin bozunmaları sırasında yayılan α parçacıklarının inhale edilmesinden kaynaklanır. Birim hava hacmindeki kısa ömürlü ürünlerin bozunmasından yayılan toplam α enerjisi PAEC (potansiyel alfa enerji konsantrasyonu) olarak adlandırılmıştır.

PAEC'nun birimi çalışma düzeyi (WL) olarak tanımlanır. 1 WL, 1 litre havada 1.3×10^5 MeV ($1 \text{ MeV} = 1.602 \times 10^{-13} \text{ J}$) α enerjisi emilimi ile sonuçlanacak kısa ömürlü radon neslinin (^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi , ^{214}Po) konsantrasyonu olarak tanımlanır (Veiga vd., 2004). Aynı zamanda 1 WL, ^{222}Rn 'nin 3700 Bqm^{-3} denge eşdeğer konsantrasyonu (EEC)'na eşittir. EEC, kısa ömürlü ürünleri ile dengede olan radon gazının aktivite konsantrasyonudur (UNSCEAR, 2000). 170 h'lik bir çalışma ayı boyunca 1WL'lik konsantrasyonda bir atmosferin solunmasından kaynaklanan kümülatif maruziyet aylık çalışma düzeyi (WLM) olarak tanımlanır. Bir yıl boyunca 1 Bqm^{-3} radona maruz kalan evlerde 4.4×10^{-3} WLM doz oluşur (ICRP, 2010).

Radon, metreküp hava başına Becquerel (Bqm^{-3}) veya (ABD'de), pikoCurie/litre (pCi/L) cinsinden ölçülür ($1 \text{ pCi/L} = 37 \text{ Bqm}^{-3}$). Birim zamanda bozunan tanecik sayısına Aktivite denir. Eğer saniyede 37×10^9 bozunum gerçekleşiyorsa buna 1 Curie (Ci) denir. Saniyede bir bozunum gerçekleşiyorsa buna da 1 Becquerel (Bq) denir. Buna göre; $1 \text{ Ci} = 37 \times 10^9 \text{ Bq}$ olarak yazılabilir (Vogeltanz ve Schwartz, 2018).

Radyasyona maruziyetin oluşturduğu hasar dozunu belirlemede Eşdeğer ve Etkin doz birimi kullanılır. 1 Röntgen (1 gr havada 88 erg'lik bir iyonlaşma)' lik ışmanın meydana getirdiği hasara eşdeğer doz denir. Eşdeğer doz, radyasyonun türüne, enerjisine ve parçacığın Lineer enerji transferi (LET) değerine bağlıdır. LET, parçacığın geçtiği birim yol uzunluğu başına kaybettiği enerji olarak adlandırılır ve birimi $\text{keV}/\mu\text{m}$ 'dir (Şeker ve Çerezci, 1997). O halde LET değeri yüksek olan parçacıkların biyolojik etkisi de büyük olacaktır. Farklı radyasyonların insan dokusundaki hasar potansiyeli de farklı olduğundan, absorbe edilen dozun radyasyonun türüne ve enerjisine bağlı olarak kalite çarpanı olan ağırlık faktörü (W_R) ile çarpılması eşdeğer doz olarak tanımlanır ve birimi Sievert'dir. α partikülü için W_R değeri 20'dir.

1 kg maddenin 1 Joule (J)'lük enerjiye karşılık gelen iyonize radyasyonu soğurmasına absorbe doz denir ve birimi Gray (Gy)'dir. Havada 1 R'lik ışınlama dozu 88×10^{-4} Gy'lik absorbe doz oluşturur (Bora, 2001).

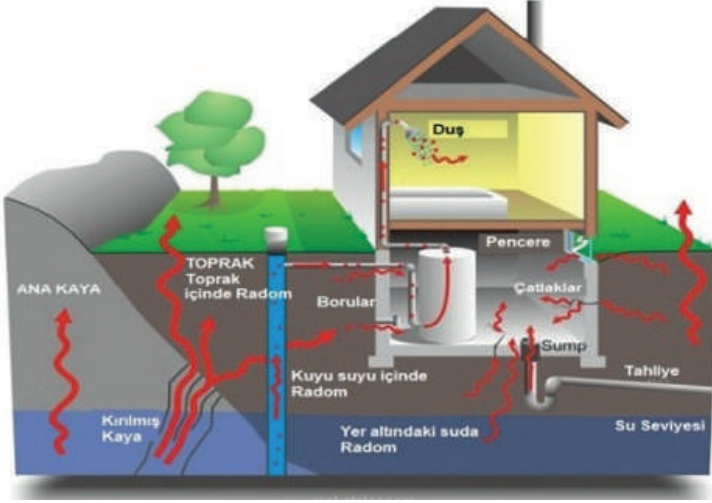
İnsan vücudundaki farklı organ ve dokunun iyonize radyasyona karşı duyarlılıkları da farklıdır. Bu nedenle ağırlıklı eşdeğer dozların toplamı olan “efektif doz (E_{eff})” kavramı kullanılmaktadır. Örneğin 1 Gy absorbe doz, vücudun bütün dokularında aynı etkiyi göstermez. Etkif dozu belirlemede çeşitli organ için tespit edilen doku ağırlık faktörleri (W_T) kullanılır. Akciğer için W_T değeri 0.12’dir (Eckerman vd., 2012). Böylece E_{eff} radyasyonun enerjisi, tipi, doku ve organ hassasiyetlerinin birlikte hesaplanmasının bir ölçüsüdür.

2.2. Radon Kaynakları ve Konuta Girişi

Radon, halkın doğal radyasyona maruz kalmasının önemli bir kaynağıdır ve bazı durumlarda ana unsurdur. Mevsimsel değişiklikler, yerel jeoloji, bina iç-dış basınç farkı, binanın tipi, binanın bulunduğu ana kayanın özellikleri, bu kayanın geçirgenliği ve gözenekliliği, binanın toprakla temasta olduğu yüzeyin alanı, binanın yalıtımı, doğal gaz, ev içi havalandırma koşulları ve konut sakinlerinin yaşam tarzı maruz kalma seviyelerini etkileyen faktörlerdir (Clement vd., 2010; Otansev. 2021). Türkiye’nin Rize ilinde yapılan bir çalışmada akciğer kanserli hastaların yaşadığı konutlarda yaz ve kış mevsimi iç mekan radon konsantrasyonları ölçülmüş ve kış mevsimi için hesaplanan ortalama etkin doz eşdeğerlerinin UNSCEAR’ın belirlediği standart değerden yüksek olduğu gözlenmiştir. (Dursun, 2016). Bina ile temas halindeki toprak, özellikle müstakil evlerde yüksek iç mekan radonunun birincil kaynağı olarak kabul edilmektedir (Reimer ve Gundersen, 1989).

Konut radonu için toprak altından difüzyon en önemli kaynaktır. Radon, altta bulunan kayalardaki uranyum ve toryumdan üretiliyor. Özellikle uranyum cevherleri, granit, fosfat kayaları ve metamorfik kayalarda 10.000 Bqm⁻³’e ulaştığı kanıtlanmıştır. Ana kaya ve temellerdeki çatlaklar ve yarıklar radonun binalara sızmasına neden olur. Bir binanın yapısı içinde, yeraltına yakınlık nedeniyle radon konsantrasyonları bodrum katında en yüksektir. Özellikle kış mevsiminde evsel ısıtma, bodrum ve zemin iç mekanlarında negatif basınca neden olur (baca etkisi). Bu, radonun içeri akışını artırırken, azaltılmış havalandırma ve enerji tasarrufu nedeniyle bina yalıtım sistemlerinin daha iyi hale getirilmesi, radonun iç mekan havasında yoğunlaşmasına neden olur. Birleşik Krallık’ta yapılan araştırmaya göre; radon konsantrasyonu ile sosyoekonomik durum arasında güçlü bir korelasyon olduğu, daha az varlıklı insanların evlerinde daha düşük düzeyde radon tespit edilmiştir. Bunun sebebinin bu tür evlerde yetersiz yalıtım ve daha düşük sıcaklığın mevcut olması olduğu belirtilmiştir. Uranyum madenlerinin yakınında yaşayan insanlar daha yüksek radon maruziyetine sahiptir. Polonya’da granitoid masiflerin ve yüksek uranyum ve toryum içeriğine sahip metamorfik kayaların

bulunduğu Sudetes ve Sudeten Dağlarında yüksek oranda radon mevcuttur (Riudavets cd., 2022; Hassfjell vd., 2017; Sethi vd., 2012; Grzywa-Celińska vd., 2020). Şekil 2’de radonun evlere giriş yolları görülmektedir.



Şekil 2 Radonun konuta giriş yolları (Aslan, 2022)

Topraktaki çatlaklar normal taşıma süreçlerini değiştirebilir ve büyük mesafelere konvektif akış için bir kanal sağlayabilir. Örneğin, kuru killi toprak çatlayabilir ve radon gazını çok geçirgen olan çakıl veya kumdan daha fazla taşıyabilir. Fay hatları, toprağın derinliklerinden yüzeye radon akışına sebep olabilir. Mosley (1992) yaptığı çalışmada, su hatları, kanalizasyon, elektrik kablolarının geçtiği yeraltı kanallarının, bu kanalları çevreleyen toprağın düşük geçirgenliğe sahip olduğu durumlarda uzun mesafelerde radon taşınması için bir yol sağladığını belirtmiştir.

Radon, düşük konsantrasyonlarda olsa da yapı malzemelerinde (briket, tuğla, seramik vb.) de bulunur. Doğal olarak oluşan radyoaktif potasyum (^{40}K), toryum (^{232}Th), radyum (^{226}Ra) izotopları yapı malzemelerinde bulunur ve bina sakinleri için hem iç hem de dış maruziyet kaynaklarından biridir (Hussein vd., 2013). Chen vd. (2010) yaptıkları çalışmada, arduvaz ve granitin diğer dekoratif malzemelerden daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Radonun suda çözünebilme yeteneği diğer soy gazlardan daha yüksektir. Radon topraktaki porlardan ve çatlaklardan sızarak yeraltı sularına taşınabilmektedir. Topraktan radon salınımı; toprağın permeabilitesi (dansite, porozite, granülometrik özellikleri), toprağın durumu (kuruluk, suyla tıkanmış olma, donma, karla örtülü olma), meteorolojik koşullar

(toprak ve hava sıcaklığı, hava basıncı, rüzgar hızı ve yönü), bölgenin yüksekliği ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada radon konsantrasyonları için medyan değerler yüzey sularında 2.2 kBqm^{-3} , kuyu sularında ise 10.4 kBqm^{-3} , kaynak sularında 15.1 kBqm^{-3} olarak elde edilmiştir. Ayrıca okyanuslar sınırlı da olsa radon salınımı yapabilmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1997, Cosma vd., 2009). Radonun sudaki difüzyonu, havadakinden altı kat daha yavaştır (Stowe, 1994). Musluk suyundaki radon, içme suyunun yutulmasından ve su kullanıldığında havaya yayılan radonun solunmasından kaynaklanan maruziyetlere yol açabilir. Suyun sıcaklığı arttıkça konut atmosferindeki radon miktarı da artar (UNSCEAR, 1994; 2000).

Doğal gaz ölçülemeyecek kadar düşük seviyeden 50 Bqm^{-3} 'e kadar değişen miktarlarda radon içerebilmektedir (Örgün ve Çelebi, 2015). Yapılan bir çalışmada; doğal gaz kullanılan kapalı ortamlarda ortalama radon konsantrasyonları $111.51\text{-}236.98 \text{ Bqm}^{-3}$ arasında iken doğal gaz kullanılmayan binalarda ise $67.63\text{-}69.68 \text{ Bqm}^{-3}$ arasında olduğu tespit edilmiştir (Sac, 2009). Kömür uranyum ve toryum serisinin yanı sıra ^{40}K radyonüklidlerini içerdiği için radon kaynağıdır. Zonguldak taşkömürü havzasında ölçülen radon gazı değerleri $253\text{-}1470 \text{ Bqm}^{-3}$ olarak saptanmıştır (Aydoğmuş, 2019).

3. AKCİĞER KANSERİ VE RADONUN HASAR MEKANİZMASI

Akciğer neoplazmaları çok faktörlü etiyojolojiye sahip heterojen bir hastalık grubudur. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2020 dünya kanser istatistiklerine göre; dünya çapında tahmini 19.3 milyon yeni kanser vakasından akciğer kanseri %11.4 oranla meme kanserinden sonra ikinci sırada, tahmini 1.8 milyon ölümlü (%18) de kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (DSÖ, 2020). Türkiye'de ise 2020 yılında yapılan istatistiklere göre 233.834 kanser vakasından 41.264 (%17.6) ile akciğer kanseri birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde ilk sırada kadınlarda ise dördüncü sıradadır (Özdoğan, 2020) ve 5 yıllık sağkalım oranı %13-17'dir (Ruano-Ravina vd., 2020). Akciğer kanseri, kanser tarama programları içinde değerlendirilemeyen bir tür olduğundan başlangıç evresinde tespit edilmesi enderdir ve erken tanı ihtimali %15 civarındadır (Memorial, 2021; Akdemir ve Aydos., 2018).

Akciğer kanserinin küçük hücreli (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri (NSCLC) olmak üzere iki ana alt tipi vardır. SCLC zayıf şekilde farklılaşmış nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır ve hızlı metastaz, tedaviye zayıf yanıt ve kötü prognoza sahiptir. Skuamöz hücreli (SCC) ve

küçük hücreli kanserlerin merkezi yerleşimli olma ve özellikle erkeklerde sigara içme öyküsüyle ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. Tüm akciğer kanseri vakalarının %15-25'i hiç sigara içmeyenlerde ortaya çıkar. Adenokarsinomun kadınlarda ve sigara içme öyküsü olmayanlarda ortaya çıkma olasılığı ve genel sağkalımı yüksektir. Çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında konut radonuna maruz kalmanın genel popülasyonda SCLC riski üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve ortalama konut radon konsantrasyonunun kontrollere kıyasla SCLC vakalarında daha yüksek olduğu belirtilmiştir (152.5 Bqm⁻³e karşılık 142 Bqm⁻³). Rodríguez-Martínez vd., 2022; Torres-Durán vd., 2014; Thandra vd., 2021).

Akciğer kanserinin primer sebebi sigara olduğundan sigarayı bırakma konusundaki ilerlemeler vaka ve ölüm oranlarında azalmayla sonuçlanmıştır. Batı dünyasında sigara tüketimi azalırken, dünya çapında ve Çin gibi gelişmekte olan birçok ülkede sigara kullanımı artmaktadır. İspanya'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında; iç mekan radonunun akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğu, hatta resmi kılavuz seviyelerinin çok altındaki konsantrasyonlarda bile, radonun akciğer kanseri riskinde 2.5 kat artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, sigara içme ve radon arasında sinerjik etki olduğu da belirtilmiştir (Barros-Dios vd., 2002).

Akciğer kanseri için ikinci en büyük risk faktörü radon ve onun bozunum ürünleridir. Radon vakaların tahmini %10'undan, sigara içmeyenlerde ise %30'undan sorumludur. Ortalama 15 Bqm⁻³ (EEC) iç mekan seviyesine maruz kalan tipik bir referans popülasyon için, gözlemlenen akciğer kanseri sıklığının yaklaşık %5'inin bu radyasyona maruz kalma ile ilişkili olabileceği beklenmelidir. Nüfusun sigara içmeyen kısmı için bu oran yaklaşık %10 civarındadır (Jacobi, 1984). Transilvanya (Romanya)'da 406 konutta iç mekan radon konsantrasyonu ortalama 82.5 Bqm⁻³ olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, 10⁻⁴/100 Bqm³y⁻¹ bir kanser risk katsayısı varsayıldığında, Transilvanya popülasyonu için yılda yaklaşık 600 akciğer kanserinin radona atfedilebildiği belirtilmiştir (Cosma vd., 2008). Diğer risk faktörleri arasında; pasif içicilik, asbest, hava kirliliği, arsenik, HIV (Human Immunodeficiency Virus) ve TB (Tüberküloz) yer alırken, esrar, e-sigara ve COVID-19'un riski artırdığı öne sürülüyor. Bunla beraber imkanları kısıtlı olan nüfus, sağlık hizmetlerine daha düşük erişim, akciğer kanseri riskini arttırmakta ve sağkalımı azaltmaktadır (Thandra vd., 2021).

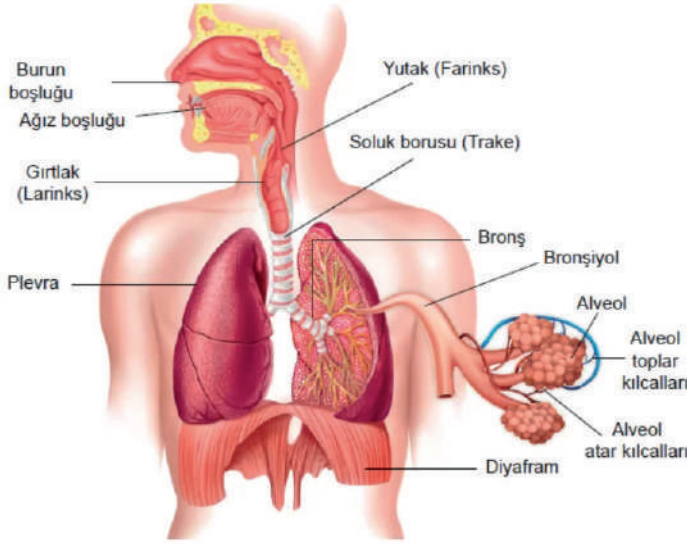
UNSCEAR 2019 raporunda, solunan radon ve onun ürünlerinin akciğer için kanserojen olduğu belirtilmiştir. Akciğer kanseri riski, havadaki radon soyunun solunması sonucunda akciğere salınan α radyasyonundan kaynaklanır. Radyoaktif tozun inhale edilmesi ile akciğerlerin farklı bölümleri

tarafından alınan doz; solunan havadaki radyonüklidlerin konsantrasyonuna, solunum hızına, radyonüklidin fiziksel özelliklerine, tozun biriktiği akciğer bölgesine, bireyler arasındaki fizyolojik ve morfolojik faktörlere, tozun uzaklaştırılma hızına, partikül boyutuna ve yoğunluğuna bağlıdır. (Eisenbud, 1987). α radyasyonu, yüksek LET değerine sahip olduğundan penetrasyon yeteneği düşük fakat hedefe aktardığı enerji yüksektir. Dolayısıyla iyonizasyon yeteneği yüksektir ve daha ciddi hücre hasarına yol açar (Sethi vd., 2012). Dozimetrik yaklaşımın kullanıldığı bir çalışmada; farklı yaş gruplarındaki farklı vücut organlarına radon neslinin inhalasyon dozları yaşa bağlı biyokinetik model kullanılarak hesaplanmıştır. ^{222}Rn ve ^{220}Rn soy konsantrasyonlarının yıllık ortalama değerleri, ICRP tarafından önerilen referans seviyeleri arasında olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, bir bebeğin eşdeğer doz değerinin yüksek olduğu, ağızdan solunuma bağlı inhalasyon dozunun, nazal solunumdan iki kat daha fazla olduğu, bağlanma oranı ile aerosol konsantrasyonu arasında pozitif ilişki olduğu da ifade edilmiştir (Sharma vd., 2018).

Atmosferdeki radon projeni aerosolü iki adımda oluşturulur. Radon gazının bozunmasından sonra oluşan ürünler eser gazlar ve buharlarla hızla (<1 s) reaksiyona girer ve küme oluşumuyla büyüyerek 1nm boyutunda “bağlanmamış parçacıklar” oluşturur. Bu parçacıklar atmosferdeki mevcut aerosol parçacıklarına 1-100 saniye içinde bağlanarak “bağlı parçacıklar”ı oluşturabilir. Bağlı parçacıklar, üç lognormal dağılımın toplamı ile tanımlanabilecek üç modlu bir aktivite boyutu dağılımına sahip olabilir. Bunlar, aktivite medyan aerodinamik çapı (AMAD) 10-100 nm olan çekirdeklenme modu, 100-400 nm AMAD’ye sahip birikim modu ve AMAD $>\mu\text{m}$ olan kaba modu içerir. Genel olarak en büyük aktivite fraksiyonu, birikim modundadır. Radon hasarı için önemli olan akciğerin bronşiyal ve bronşiyol bölgelerindeki hedef hücrelere uygulanan dozdur. Karşılaştırıldığında alveoler bölgeye uygulanan doz önemli ölçüde daha düşüktür (Clement vd., 2010).

Radon maruziyetinde kanser riskini artırabileceği olası biyolojik mekanizmalar arasında baz mutasyonları, kromozomal kırılmalar, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, sitokinlerin yukarı veya aşağı düzenlenmesi ve hücre döngüsü düzenlemesiyle ilişkili proteinlerin üretimi yer alır (Choi ve Mazzone., 2014) α radyasyonu DNA’nın çift sarmallı yapısını bozarak genetik materyale doğrudan zarar verdiği gibi, reaktif oksijen türleri üreten suyun radyolizi sonucu dolaylı olarak da zarar verir (Ruano-Ravina vd., 2014).

Radon nesline maruziyette birim başına akciğerlere verilecek eşdeğer dozun hesaplanmasındaki ana değişkenler arasında; radon nesil aerosolünün aktivite büyüklüğü dağılımı, radon soyununun akciğerlerden kana emilmesi, hedef hücrelerin bronşiyal ve bronşiyol epiteli içindeki konumları, farklı hücre tiplerinin radyasyona karşı göreceli duyarlılığı, akciğerin radyasyon duyarlılığındaki bölgesel farklılıklar yer almaktadır (Chen vd., 2010) (Şekil 3).



Şekil 3 İnsan solunum sistemi (Bilgial, 2019)

Radon ile akciğer kanseri arasındaki nedensellik ilişkisini destekleyen güçlü epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur. İlk kanıtlar birçok yeraltı madencisinin akciğer kanserinden öldüğü gözlemine dayanmaktadır. Bu madenci çalışmalarından elde edilen veriler, iç mekan radonuna maruz kalmayla ilişkili risklere ilgi duyulmasına yol açmış ve konutlarda radona maruz kalmayı değerlendiren vaka-kontrol çalışmalarını tetiklemiştir. Amerika'nın Iowa şehrinde yapılan vaka kontrollü epidemiyolojik bir çalışmada; aynı adreste 20 yıl oturan konut sakinlerinde, konut radonu ile akciğer kanseri arasındaki ilişki incelenmiş ve kümülatif doz ve akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Field vd., 2000).

Radonun daha merkezi bronşiyal karınaya maksimum radyasyon dozunu iletmesi nedeniyle küçük hücreli alt tipinin baskınlığı öne sürülmektedir. Bununla birlikte, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom da dahil

olmak üzere tüm histolojik alt tiplerin radon ile ilişkili olduğunu kabul etmek önemlidir (Choi ve Mazzone., 2014). Vaka-kontrol çalışmalarının değerlendirildiği bir makalede; konut radonu ve akciğer kanseri arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki olduğu, hatta radona eğilimli alanlarda daha pozitif bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Histolojik değerlendirmede ise SCLC ve SCC ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (Sheen vd., 2016). Ek olarak, bazı proteinlerin radonun neden olduğu iltihaplanma, ibrozis ve karsinogeneze aracılık ettiğine dair kanıtlar vardır. Bu proteinlerden RAGE ve S100A6'nın radona maruz kalmaya yanıt olarak yukarı doğru düzenlendiği bulunmuştur ve bu proteinler Radonun neden olduğu hasarın potansiyel biyobelirteçleri olarak önerilmiştir (Sethi vd., 2012).

Radon kanıtlanmış bir insan kanserojeni olduğundan radon maruziyetinin bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınması, hem mesleki hem de iç mekan radon maruziyetine bağlı akciğer kanseri riskinin tahmin edilmesi açısından önemlidir. ²²²Rn karsinojen etkisinin yanında hasar etkisi göz önüne alınarak gerçekleştirilen bir çalışmada; ileri evre rektal karsinomlu bir hastaya günde 3 kez 15 dak süreyle radon gazı verilmiştir. Sakrum ağrısı nedeniyle günlük yaşam aktivitesini sınırlanan hastada ayrıca akciğer ve karaciğer metastazı da tanımlıdır. Hastaya uygulanan tedavi sonunda tümör belirteçlerinde önemli ölçüde düşüş ve sakrum ağrısında azalma sağlanmıştır (Takatori vd., 2013). 2006 yılında Zdrojewicz ve Strzelczyk tarafından hazırlanan bir rapor, radona maruz kalmanın çok düşük dozlarda, belki de onarım mekanizmalarını uyatarak faydalı olabileceği ihtimali konusunda tıp camiasını, açık fikirli olmaya çağırmıştır. Hormesis olarak adlandırılan bu kavram, kanser riskinin herhangi bir minimum eşik seviyesi olmadan doğrusal olarak arttığı yönündeki ana görüşten farklıdır (Choi ve Mazzone., 2014).

4. RADONU AZALTMA STRATEJİLERİ

Yıllık akciğer kanseri vakalarının yalnızca üçte biri radona atfedilebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) konut radonu için maksimum 2.7 pCi/L (100 Bqm⁻³) olarak belirlemiştir. Çevre Koruma Ajansı (EPA)'nın iç mekan radonu için belirlediği limit değer 4pCi/L (148 Bqm⁻³)' dir (Sethi vd., 2012). ICRP 65, konutlar için sırasıyla 200-600 Bqm⁻³ aralıklarını önermiş, fakat daha sonra referans seviyesinin üst değerini 600 Bqm⁻³'den 300 Bqm⁻³'e revize etmiştir. Bu değerler doğrultusunda yıllık etkin doz için eylem seviyesi yaklaşık 3-10 mSv aralığı ile sınırlıdır (ICRP, 1993). Dünya iç mekan radon ortalaması 40 Bqm⁻³'dür (Kumar vd., 2014). Türkiye'de müsaade edilebilir iç mekan radon konsantrasyonu 400, ortalama değer ise 81 Bqm⁻³ olarak belirlenmiştir (Çelebi vd., 2015). Çeşitli ülkeler ve

uluslararası kuruluşlar tarafından benimsenen konutlarda müsaade edilebilir radon konsantrasyonları Çizelge 2’de verilmiştir (TAEK, 2012).

Çizelge 2. Radon konsantrasyon limitleri (Bqm⁻³)

A.B.D	150	Hindistan	150	Lüksemburg	250
Almanya	250	İngiltere	200	Norveç	200
Avustralya	200	İrlanda	200	Polonya	400
Çek Cum.	200	İsrail	200	Rusya	200
Çin	200	İsveç	200	Türkiye	400
Danimarka	400	İsviçre	400	AB	400*
Fransa	400	Kanada	800	ICRP	400
Finlandiya	200	Litvanya	100	WHO	100

**yeni binalar için 200 Bqm⁻³*

Radon azaltıma protokolleri binalardaki radon konsantrasyonunun ölçülmesiyle başlar. Üçüncü katın altındaki tüm yaşam alanlarının radon ölçümüne tabi tutulması tavsiye edilir. Eylem seviyesi sınırını aşan radon değerine sahip alanlar azaltma tedbirlerini gerektirir. EPA ayrıca, konut radon seviyeleri 2 ile 4 pCi/L arasında olduğunda insanların evlerini iyileştirmeyi düşüncelerini öneriyor. Radon testine yönelik 2 genel yaklaşım vardır: Birincisi kısa süreli testler, genellikle “kapalı ortam” koşullarında 2 ila 7 gün sürer. İkincisi ise en az 90 gün süren uzun vadeli testlerdir (Lantz vd., 2013). Méndez ve ark. BEIR VI risk modelini kullanarak Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm hanelerin hükümet tavsiyelerine (4 pCi/L düzeylerinde hafifletme eylemleri) uyması durumunda 2100 yılına kadar radona bağlı yıllık akciğer kanseri ölüm oranında %21’lik bir azalma olacağını tahmin etmiştir (Choi ve Mazzone., 2014).

İç mekan radon konsantrasyonunun değerlendirilmesi ve azaltılması, Avrupa Kanseri Mücadele Yasasının 12 tavsiyesinden biridir. Bu listenin dokuzuncu maddesinde; “Evinizde doğal olarak yüksek radon seviyesinden radyasyona maruz kalıp kalmadığınızı öğrenin, Yüksek radon seviyelerini azaltmak için harekete geçin” ilkesi yer almaktadır (Riudavets vd., 2022).

Radona karşı koruma, referans seviyelerinin uygulanması ve optimizasyon ile sağlanır. Kore’de yerel bir şirketin, ²²²Rn ve ²²⁰Rn içeren bir monazit olan radyoaktif madde içerikli yataklar sattığı bildirilmiştir. Bu da optimizasyon ilkesiyle bağdaşmamakla birlikte yatakları kullanan kişilerde sağlık sorunları sosyal bir sorun haline gelmektedir (Jin ve Seo., 2018).

Bilimsel literatür, bir radon kontrol stratejisi tasarlarırken göz önünde bulundurulması gereken birbiriyle ilişkili 3 konu için kanıt sunmaktadır: Bunlardan ilki sigara içmek ve radona maruz kalmak arasında güçlü bir sinerji vardır; öyle ki, radonun neden olduğu akciğer kanseri yükünün büyük çoğunluğunu sigara içenler taşımaktadır. İkincisi halk genel olarak bu artan riskin farkında değildir; sigara içenlerin aslında test yapma ve tedavi olma olasılıkları daha düşüktür. Üçüncüsü ise konutlarda radon kontrolü çabaları, daha yüksek risk altındakilerin (sigara içenler gibi) test ve iyileştirme çalışmalarına katılması durumunda maliyet etkinliği eşik değerlerine yaklaşabilir (Lantz vd., 2013). Sigarayı bırakmak istemeyen veya bırakamayan bireyler için konut radonunun azaltılması, akciğer kanseri riskini azaltmak için en önemli önlem olabilir. Radona bağlı ölümlerin bir kısmını azaltmak için sigaranın önlenmesi ve bırakılmasına odaklanmak hem halk sağlığı kazanımları hem de ekonomik verimlilik açısından radon kaynaklı akciğer kanseri yükünü azaltmak için en uygun stratejidir (Sethi vd., 2012).

Genel olarak radon azaltma tedbirleri arasında iç mekana radonun girişinin önlenmesi ve iç mekan atmosferine girmiş olan radonun ortadan kaldırılmasına yardımcı olan teknikleri kapsar. İç mekan radon seviyesinin %50'den fazla azaltılması etkili bir önlemdir. Azaltma tekniklerinin bir kombinasyonu, radon seviyelerinin %90'a kadar düşüşünde etkili olabilir

Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan ve EPA tarafından en etkili radon azaltma tekniği aktif toprak basıncının düşürülmesi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca herhangi bir önlemin etkinliği, uygulandığı binanın bireysel özelliklerine de bağlıdır. EPA'nın radonun azaltılmasına yönelik yönergeleri arasında, mevcut konutlarda testlerin ve azaltım önlemlerinin kullanılması ve radona dayanıklı yeni konutların inşası, radon farkındalığının teşvik edilmesi yer almaktadır.

Bina yapılırken kullanılacak yapı malzemelerinin radyoaktivite açısından araştırılması ve yapının inşa edileceği bölgenin radon haritasının çıkarılması da son derece önemlidir. Özellikle bodrum katlarının izolasyonu iyi yapılmalı, eski evlerde duvar çatlakları kapatılmalıdır. Bununla birlikte evlerde kötü havalandırma koşulları radona maruz kalmayı önemli ölçüde artırmaktadır (Otansev, 2021).

5. SONUÇ

Yıllar boyunca radonun neden olduğu hasar mekanizmalarının anlaşılmasında çok ilerleme kaydedilmiştir ve bu, gelecekteki araştırmalar için bir alan olmaya devam edecektir. EPA tarafından radon kontrolüne

ilişkin önerilen ABD kamu politikası, radon farkındalığının, tespiti ve azaltılmasına yönelik önlemleri kapsamaktadır. Mevcut önlemleri kullanarak konut radonunu azaltmaya yönelik sistematik bir yaklaşım, daha evrensel bir uygulamayı sağlayacak uygun maliyetli önlemlere yönelik sürekli araştırmalarla güçlendirilebilir. Ayrıca maliyete yönelik mevcut yöntemlerin sürekli analizi, alınacak radyolojik önlemler, gelecekte yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve sürdürülmesine yardımcı olacaktır. Akciğer kanserinin dünya çapında hem insidansının hem de mortalitesinin yüksek olduğu göz önüne alındığında, konut radonunun azaltılmasına yönelik çabaların sigarayı bırakma stratejileri ile birlikte sürdürülmesi gerekmektedir.

Radona maruz kalmanın halk sağlığı üzerindeki etkisini azaltma şansını arttırmak ve akciğer kanserinin daha etkili bir şekilde önlenmesine katkıda bulunabilmek için sorunun daha iyi anlaşılması için popülasyon bilinçlendirilmelidir. İç mekan radonu riski farkındalığına odaklanmak, göğüs hastalıkları uzmanlarını, epidemiyologları, onkologları, mimarları, endüstriyel hijyenistleri ve diğerlerini içeren multidisipliner bir yaklaşım kullanılarak en etkili şekilde ele alınması ile mümkündür.

Mevcut binalardaki radon konsantrasyonları, genellikle orta düzeyde bir maliyetle, örneğin zemin altı havalandırma, toprak basınçlandırma sistemlerinin arttırılması, radon kuyuları ile azaltılabilir.

Radonla ilişkili hastalık yükünü azaltmak amacıyla, ulusal otoritelerin radona maruz kalmayı önlemeye yönelik yöntem ve araçları kullanması ve yüksek iç mekan radon konsantrasyonlarına maruz kalan popülasyonları belirlemesi ve bilimsel çalışmaların bu popülasyonlar üzerinde gerçekleştirilmesi önemlidir. Radon maruziyeti ve akciğer kanseri riski arasındaki doz-yanıt ilişkisini daha doğru bir şekilde değerlendirmek için, çalışma alanı düşük radon maruziyetine sahip bir alan yerine radona eğilimli bir alan olmalıdır. Hem vaka ve kontrol grupları arasındaki farkların tespit edilmesi hem de radonun akciğer kanseri riski üzerindeki etkisinin kesin tahminlerini mümkün kılmak için büyük numuneler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akciğer kanseri üzerinde sigara ve diğer çevresel faktörlerin güçlü kanserojen etkilerinin olması, epidemiyolojik çalışmalarda konut radonunun akciğer kanseri üzerindeki gerçek riskinin tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır.

KAYNAKÇA

- Akdemir, Ü.Ö., Aydos, U. (2018). Akciğer kanserinde tanı ve evrelemede florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görün-tülemenin yeri. *Nucl Med Semin*, 4, 6-17.
- Aslan S. (2022). Evlerimizdeki Sinsi Tehlike Radon Gazı.Yangın ve Güvenlik Dergisi, 233,16-17. https://www.yanginguvenlik.com.tr/yayin/1092/evlerimizdeki-sinsi-tehlike-radon-gazi_30806.htm.
- Aydoğmuş, A. (2019). Konutlarda yerkabuğu kaynaklı radyasyon radon gazı. *geoCED*, 4, 28-38.
- Barros-Dios, J. M., Barreiro, M. A., Ruano-Ravina, A., Figueiras, A. (2002). Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 156(6), 548-555.
- Bilgial, (2019). Solunum sistemi organları ve görevleri nelerdir? Erişim Tarihi: 24.10.2022.
Erişim adresi: <https://www.bilgial.com/solunum-sistemi-organlari-ve-gorevleri-nelerdir/>
- Bora, H. (2001). Radyasyon güvenliği. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2(1), 91-98.
- Can, B., (2011). *Kilis ilindeki evlerde radon gazı ölçümü*, Yüksek lisans tezi. Kilis 7 Aralık Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kilis, Türkiye.
- Chen, J., Rahman, N. M., Atiya, I. A. (2010). Radon exhalation from building materials for decorative use. *Journal of Environmental Radioactivity*, 101(4), 317-322.
- Choi, H., Mazzone, P. (2014). Radon and lung cancer: assessing and mitigating the risk. *Cleve Clin J Med*, 81(9), 567-75.
- Clement, C. H., Tirmarche, M., Harrison, J. D., Laurier, D., Paquet, F., Blanchard, E., Marsh, J. W. (2010). Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon. *Annals of the ICRP*, 40(1), 1-64.
- Cosma, C., Moldovan, M., Dicu, T., Kovacs, T. (2008). Radon in water from Transylvania (Romania). *Radiation Measurements*, 43(8), 1423-1428.
- Cosma, C., Szacsvai, K., Dinu, A., Ciorba, D., Dicu, T., Suciuc, L. (2009). Preliminary integrated indoor radon measurements in Transylvania (Romania). *Isotopes in Environmental and Health Studies*, 45(3), 259-268.
- Çelebi N., Ataksor B., Taşkın H., Albayrak N. (2015). Indoor radon measurements in Turkey Dwellings. *Radiation Protection Dosimetry*, 167(4), 626-632.
- Dursun, E. (2016). *Rize ilinde akciğer kanserli bireylerin evlerinde radon gazı ölçümleri ve akciğer kanseri radon ilişkisi*, Yüksek lisans tezi. RTEÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize, Türkiye.

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kanser Verileri (2020). <https://www.losante.com.tr/Content/brosur/DS%C3%96%20Kanser%20Verileri%20Tablo%20%C3%87evirisi.pdf>
- Eckerman, K., Harrison, J., Menzel, H. G., Clement, C. H. (2012). ICRP publication 119: compendium of dose coefficients based on ICRP publication 60. *Annals of the ICRP*, 41, 1-130.
- Eisenbud, M. (1987). *Environmental radioactivity*. Academic Press, INC, London LTD, New York, 486. ISBN 0-12-235153-3
- Field R.W., Steck D.J., Smith B.J, Brus C.P, Fisher E.L., Neuberger J.S., Platz C.E., Robinson R.A., Woolson R.F, Lynch C.F. (2000). Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa radon lung cancer study. *American Journal of Epidemiology*, 151(11), 1091-1102.
- Grzywa-Celińska, A., Krusiński, A., Mazur, J., Szewczyk, K., Kozak, K. (2020). Radon the element of risk. The impact of radon exposure on human health. *Toxics*, 8(4), 120.
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z. (1997). Radon kirliliği. *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi*, 1.Baskı, Ankara, (44), 9-11.
- Hassfjell, C. S., Grimsrud, T. K., Standring, W. J., Tretli, S. (2017). Lung cancer incidence associated with radon exposure in Norwegian homes. *Tidsskrift for Den norske legeforening.*,137,1038-1042
- Hussein, Z. A., Jaafar, S. M., Ismail, H. A., Battawy, A. A. (2013). Radon exhalation rate from building materials using passive technique nuclear track detectors. *Int J Scientific Eng Res*, 4(7), 1276-1282.
- ICRP (1987). *Lung cancer risk from indoor exposures to radon daughters. appendix: special quantities and units*. annals of the ICRP 17, Publication 50, Pergamon Press. 1-60.
- ICRP (1993). *Protection against Rn-222 at home and at work*. Annals of the ICRP 23, Publication 65, 2.
- ICRP (2010). *Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon*. ICRP Publication 115. Ann. ICRP 40(1). <https://www.icrp.org/publication.asp?id=icrp%20publication%20115>
- Jacobi, W. (1984). Possible lung cancer risk from indoor exposure to radon daughters. *Radiation Protection Dosimetry*, 7(1-4), 395-401.
- Jin, Y. W., Seo, S. (2018). Radon and lung cancer: disease burden and high-risk populations in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 33(29).
- Kang, J. K., Seo, S., Jin, Y. W. (2019). Health effects of radon exposure. *Yonsei medical journal*, 60(7), 597-603.
- Kim, S. H., Koh, S. B., Lee, C. M., Kim, C., Kang, D. R. (2018). Indoor radon and lung cancer: estimation of attributable risk, disease burden, and effects of mitigation. *Yonsei medical journal*, 59(9), 1123.

- Kumar, M., Agrawal, A., Kumar, R. (2014). Radiation dose due to radon, thoron and their decay products in indoor environment of Khurja City, UP, India. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 300(1), 39-44.
- Lantz, P. M., Mendez, D., Philbert, M. A. (2013). Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. *American journal of public health*, 103(3), 443-447.
- Memorial. (2021). Akciğer kanseri belirtileri, yaşam süresi ve tedavisi. Erişim tarihi: 31.08.2021. Erişim adresi: <https://www.memorial.com.tr/hastaliklar/akciger-kanseri>.
- Mosley, R. B. (1992). A mathematical model describing radon entry aided by an easy path of migration along underground channels. In *The 1992 International Symposium on Radon and Radon Reduction Technology: Additional Papers*. Minnesota /Minneapolis, U.S.A.
- Otansev, P. (2021). Ev içi radon aktivite konsantrasyonu ve kanser riski. *BEÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 10 (3), 683-691.
- Örgün, Y., Çelebi, N. (2015). Radyasyon, radon (rn) ve toplum sağlığı. *TM-MOB Jeoloji Mühendisleri Odası Haber Bülteni*, 11-24. https://www.jmo.org.tr/resimler/ekler/03f20a42de5f061_ek.pdf?dergi=HABER%20B%DCLTEN%DD
- Özdoğan, M. (2020). Türkiye kanser istatistikleri 2020. Erişim tarihi: 20.10.2022. Erişim adresi: <https://www.drozdogan.com/turkiye-kanser-istatistikleri-2020/>.
- Paquet, F., Bailey, MR, Leggett, RW, Lipsztein, J., Marsh, J., Fell, TP, Smith, T., Nosske, D., Eckerman, K.F, Berkovski, V., Blanchardon, E., Gregoratto, D., Harrison, J.D., (2017). CRP publication 137: occupational intakes of radionuclides: part 3. *Annals of the ICRP*, 46(3-4), 1-486.
- Reddy, A., Conde, C., Peterson, C., Nugent, K. (2022). Residential radon exposure and cancer. *Oncology Reviews*, 16(1).
- Reimer, G. M., Gundersen, L. C. S. (1989). A direct correlation among indoor Rn, soil gas Rn and geology in the reading prong near Boyertown, Pennsylvania. *Health Physics*, 57(1), 155-160.
- Riudavets, M., Garcia de Herrerros, M., Besse, B., Mezquita, L. (2022). Radon and lung cancer: current trends and future perspectives. *Cancers*, 14(13), 3142.
- Rodríguez-Martínez, Á., Ruano-Ravina, A., Torres-Durán, M., Provencio, M., Parente-Lamelas, I., Vidal-García, I., ... & Perez-Rios, M. (2022). Residential radon and small cell lung cancer. Final results of the small cell study. *Archivos de bronconeumología*, 58(7), 542-546.
- Ruano-Ravina, A., Pereyra, M. F., Castro, M. T., Pérez-Ríos, M., Abal-Arca, J., Barros-Dios, J. M. (2014). Genetic susceptibility, residential radon,

- and lung cancer in a radon prone area. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(8), 1073-1080.
- Sethi, T. K., El-Ghamry, M. N., Kloecker, G. H. (2012). Radon and lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*, 10(3), 157-164.
- Sharma, S., Kumar, A., Mehra, R. (2018). Age-dependent inhalation dose due to exposure of short lived progeny of radon and thoron for different age groups in Jammu & Kashmir, Himalayas. *Radiation Protection Dosimetry*, 182(4), 427-437.
- Sheen, S., Lee, K. S., Chung, W. Y., Nam, S., Kang, D. R. (2016). An updated review of case-control studies of lung cancer and indoor radon-Is indoor radon the risk factor for lung cancer? *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 28(1), 1-9
- Stowe, M. H. (1994). *Predicting indoor radon-222 concentration*, Doctoral dissertation. Yale University New Haven, United States of America.
- Şeker, S. S., Cerezci, O. (1997). Cevremizdeki Radyasyon ve Korunma Yöntemleri, *Bogazici Universitesi Yayinlari, Istanbul*.
- TAEK. (2012). *Kapalı ortamlarda radon gazı teknik raporu (TR-2012-3)*, Ankara. <https://kurumsalarsiv.tenmak.gov.tr/bitstream/20.500.12878/316/4/10003.pdf>
- Takatori, M., Yagi, M., Hattori, S. (2013). Potential solutions in radiation hormesis. *Journal of Cancer Research Updates*, 2(2), 95-98.
- Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J. S., Barsouk, A. (2021). Epidemiology of lung cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*, 25(1), 45-52.
- Torres-Durán, M., Ruano-Ravina, A., Parente-Lamelas, I., Leiro-Fernández, V., Abal-Arca, J., Montero-Martínez, C., ... & Barros-Dios, J. M. (2014). Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *European Respiratory Journal*, 44(4), 994-1001.
- Tosaka. (2008). Decay chain (4n+1, Neptunium series). [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Decay_chain_\(4n%2B1,_Neptunium_series\).PNG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Decay_chain_(4n%2B1,_Neptunium_series).PNG)
- UNSCEAR (1994). *Sources and effects of ionizing radiation, Annex A. United Nations*, New York. 167.
- UNSCEAR (2000). *Sources, effects of ionizing radiation. raport to the general assembly, with scientific annexes. Annex B: Exposures from natural radiation sources*. United Nations, New York. 84-141.
- UNSCEAR (2019) *Sources, effects and risks of ionizing radiation report to the general assembly, with scientific annexes. Annex B: Lung cancer from exposure to radon*. United Nations, New York. 261-275. <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2019.html>

- Veiga, L. H. S., Melo, V., Koifman, S., Amaral, E. C. S. (2004). High radon exposure in a Brazilian underground coal mine. *Journal of Radiological Protection*, 24(3), 295-305.
- Verma, D., Khan, M. S. (2014). Assessement of indoor radon, thoron and their progeny in dwellings of bareilly city of northern india using track etch detectors. *Rom. Journ. Phys*, 59(1-2), 172-182.
- Vogeltanz-Holm, N., Schwartz, G. G. (2018). Radon and lung cancer: What does the public really know? *Journal of environmental radioactivity*, 192, 26-31.
- Vogiannis, E. G., Nikolopoulos, D. (2015). Radon sources and associated risk in terms of exposure and dose. *Frontiers in Public Health*, 2, 207.
- Yumurtaçı, E. (2014). *Toprakta sürekli radon gazı ölçümleri için eş zamanlı izleme sisteminin geliştirilmesi ve İzmir Urla bölgesinde uygulanması*, Doktora tezi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye.

Vajinal Enfeksiyon Tedavisinde Kullanılan Probiyotikler ve Klinik Kanıt Düzeyleri

Fazilet Şen¹

Özet

Vajinit, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik hastalıktır. Vajinitlerde çoğunlukla sebep enfeksiyöz bir mikroorganizma iken, nadiren atrofi, alerji, irritasyon, atopi ve inflamasyon da vajinite neden olmaktadır. Semptomlar çoğunlukla; vajinal akıntı, vulvada kaşıntı, tahriş ve kötü koku şeklindedir. Bakteriyel vajinozis (BV) sonrası genellikle endometrit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi komplikasyonlar gelişirken, gebelikte oluşan vajinitler koryoamniyonit, erken membran rüptürü, erken doğum ve düşük gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Semptomatik vajinitler sonrası gelişen bu ciddi komplikasyonlar, vajinitte etkin tedavinin önemini göstermektedir.

Vajinit vakalarında öncelikle etkene yönelik antimikrobiyal tedavi başlanmaktadır. BV tedavisinde genellikle oral veya intravajinal metronidazol veya klindamisin tercih edilirken; vulvovajinal kandidiyazisin tedavisinde ise oral flukonazol veya topikal azol içeren preparatlar önerilmektedir. Bununla birlikte kısıtlı sayıda, yüksek kanıt düzeyine sahip, kaliteli klinik çalışmalar vajinitte probiyotik tedavisinin oldukça faydalı olduğunu göstermiştir. Tedavide tam kür sağlanması ve nüksün önlenmesi adına antimikrobiyal tedavi sonrası fizyolojik vajinal ekosistemin yeniden optimize edilmesi amacıyla özellikle laktobasil içeren probiyotiklerle replasman tedavisi önerilmektedir.

Kullanımı oldukça kolay ve güvenilir olan bu probiyotiklerin, klinik olarak standardizasyonunun sağlanması ve kullanım kılavuzlarının oluşturulabilmesi için yüksek kaliteli ve çok sayıda hastayı içeren daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

1 Arş. Gör. Dr. Fazilet ŞEN, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/TÜRKİYE, faziletсен@outlook.com, ORCID ID: 0000-0002-8433-1194

1. Vajinitler ve Tedavi Yaklaşımları

Vajinit, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik hastalıktır. Predispozan nedenleri tam olarak aydınlatılmamakta birlikte, belli başlı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler; düşük sosyoekonomik durum, birden fazla seks partnerine sahip olmak, düşük hijyen, vajinal duş uygulaması, kontrolsüz diyabet, kortikosteroid veya antibiyotik kullanımı, sigara, hormonal değişiklikler ve kimyasallar olarak sıralanabilir (Paladine ve Desai, 2018).

Vajinitlerin yaklaşık % 90'ında sebep enfeksiyöz bir mikroorganizma iken, vakaların % 5-10'unu vajinal atrofi, alerji, irritasyon, atopi ve inflamasyon oluşturmaktadır. Enfeksiyöz vajinit vakalarının % 40 ila %50'sini bakteriyel vajinozis (BV), % 20-25'sini vulvovajinal kandidiyazis (VVK) ve %15-20'lik kısmını trikomoniyazis vajinitleri oluşturmaktadır (Workowski ve Berman, 2007; Paladine ve Desai, 2018). Dünya genelinde yüksek bir prevalansa sahip bu hastalığın yıllık maliyetinin 4.8 milyon doları bulunduğu tahmin edilmektedir (Peebles ve ark., 2019).

Türkiye'de 15-49 yaş arası 313 kadının değerlendirildiği bir çalışmada kadınların % 78.6'sında enfeksiyöz vajinit saptanmıştır (Akar, 2020). Ayrıca 2015 yılında yapılan bir uzmanlık tezinde Türkiye'deki enfeksiyöz vajinitlerin % 40 ila 50'sinin BV kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Değirmenci, 2015).

Enfeksiyöz vajinitler için; vajinal akıntı, vulvada kaşıntı, tahriş ve kötü koku semptomları karakteristiktir. Bu semptomların özellikleri ve şiddeti, enfeksiyöz vajinitin alt tipini belirlemede önemlidir.

Bakteriyel vajinozis (BV); *Lactobacillus* suşlarında azalmaya karşı çeşitli aerobik, anaerobik ve mikro-aerofilik mikroorganizmaların vajinal ekosistemde aşırı çoğalmasına bağlı gelişen, kötü kokulu vajinal akıntı ve vajinal pH'nın > 4.5 olması ile karakterize polimikrobiyal klinik bir sendromdur. BV etkeni mikroorganizmalardan başlıcaları; *Prevotella spp.* (*species pulvral*), *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis* ve *Mycoplasma hominis* 'tir (Simoes ve ark., 2006; Farage ve ark., 2008).

Vulvovajinal kandidozis ise BV'den sonra en yaygın ikinci enfeksiyöz vajinit tipi olup, kadınların %70-75'i yaşamları boyunca en az bir kere, %40-50'si ise birden fazla kez VVK atağı geçirmektedir (Gonçalves ve ark., 2016).

Vulvovajinal kandidiyazise özgü bulgular peynirimsi kıvamda, beyaz renkli, kokusuz vajinal akıntı, vulvada kaşıntıdır. Vajinal pH çoğunlukla normal, nadiren asidiktir. *Candida spp.* türlerinin neden olduğu vakaların %80-90'ında sorumlu organizma *Candida albicans*'dir (Marot-Leblond ve ark., 2009).

Trichomonas vaginalis gibi parazit kaynaklı vajinitlerde ise akıntı; bol miktarda, köpüklü, sarı ya da yeşil renkte ve kötü kokuludur. Vajinal pH genellikle 5'ten yüksektir (Van Schalkwyk ve ark., 2015).

Amerika Birleşik Devletleri ulusal sağlık ve beslenme inceleme araştırmasına (NHANES) göre BV'li kadınların %84'ünde herhangi semptom görülmediği, hastalığın asemptomatik olarak seyrettiği bildirilmiştir (Koumans ve ark., 2007). Asemptomatik vajinal enfeksiyonların tedavi gerektirip gerektirmediği halen tartışmalıdır. Bununla birlikte, bakteriyel vajinozis sonrası genellikle endometrit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi komplikasyonlar gelişirken (Sweet, 2000; Ness ve ark., 2004); gebelikte oluşan vajinitler koryoamniyonit, erken membran rüptürü, erken doğum ve düşük gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (Guaschino ve ark., 2003; Leitich ve ark., 2003). Semptomatik vajinitler sonrası gelişen bu ciddi komplikasyonlar, vajinitte etkin tedavinin önemini göstermektedir.

Vajinit tedavisinde öncelikle etkene yönelik antimikrobiyal tedavi başlanmaktadır. BV tedavisinde oral veya intravajinal, metronidazol veya klindamisin tercih edilirken; vulvovajinal kandidiyazisin tedavisinde ise oral flukonazol veya topikal azol içeren preparatlar önerilmektedir (Paladine ve Desai, 2018). Tedaviye cevap, başlangıçta oldukça yüksek olmakla birlikte, hem BV'de hem de VVK'de tedavi sonrası nüks oranı oldukça yüksektir (Parent ve ark., 1996; Rathod ve ark., 2014).

Vajinal ekosistemdeki *Laktobasil* hâkimiyeti sayesinde, enfeksiyöz ajanlara karşı direnç gösterilmektedir. Bununla birlikte, özellikle biofilm üreten bakterilerin tedavi sonrası hızlı replike olmaları ve kullanılan antibiyotiklerin vajinal ekosistemi olumsuz etkileyerek, zaten hakimiyeti kaybetmiş olan laktobasillerin sayısında daha da azalmasına sebep olması vajinal enfeksiyonların nüksünden sorumlu tutulmaktadır (Stewart ve Costerton, 2001; Swidsinski ve ark., 2008). VVK nükslerinde diabetes ve HIV gibi alta yatan immünsupresif hastalıklar suçlanmakta (Paladine ve Desai, 2018); BV nükslerinde çoğunlukla bozulan vajinal ekosistem sorumlu tutulmaktadır (Bradshaw ve ark., 2006).

Bu nedenle vajinal enfeksiyonların tedavisinde tam kür sağlanması ve nüksün önlenmesi adına, antimikrobiyal tedavi sonrası fizyolojik vajinal ekosistemin yeniden sağlanması amacıyla, özellikle *laktobasil* içeren probiyotiklerle replasman tedavisi önerilmektedir (Parent ve ark., 1996; Parma ve ark., 2014).

2. Vajinit Tedavisinde Probiyotik Kullanımı

Probiyotikler, yani dost mikroorganizmalar, 1907 yılında Metchnikof'un ortaya attığı "bazı mikroorganizmalar insan için yararlı olabilir" teorisinin ardından araştırılmaya başlanmıştır (Metchnikoff, 1908). 2001 yılına gelindiğinde probiyotikler hakkındaki bilgilerin tek çatı altında toplanmasını ve genel geçer bir tanımlama yapılması amacıyla düzenlenen konferansta probiyotikler; 'yeterli miktarda alındığında konakçı üzerinde sağlığa faydalı etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanmıştır (Korkut ve Şen, 2022). Yapılan çok sayıda araştırmayla birlikte probiyotiklerin, başta barsak hastalıkları olmak üzere; vajinit, atopik dermatit ve depresyon gibi birçok hastalık üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (Shi ve ark., 2016; Rondanelli ve ark., 2017).

Normal vajinal floaradaki *Laktobasillus* hâkimiyeti vajinal sağlık için büyük önem arz etmektedir. Holst ve arklarının 1987'de yaptığı çalışma sonrasında *Laktobasillus*'un vajinal hâkimiyeti kaybetmesinin, enfeksiyöz vajinit için tanı kriteri oluşu tespit edilmiştir (Holst ve ark., 1987).

Vajinal *Laktobasillus* hakimiyetinin muhtemel koruyucu etkileri; a) vajinal epitele tutunarak patojen kolonizasyonunu önlemeleri ve besin için patojenlerle yarışarak çoğalmalarını engellemeleri (Boris ve ark., 1998; Osset ve ark., 2001); b) ürettikleri laktik asit gibi organik asitler sayesinde vajinal pH'ı fizyolojik aralıkta tutarak (pH 4-4.5), patojenler için olumsuz bir mikro-çevre oluşturmaları ve mikrobiyal büyümede önleyici etkisi olan hidrojen peroksit (H_2O_2) sentezlemeleri (Eschenbach ve ark., 1989; Hillier ve ark., 1993; Hawes ve ark., 1996); c) ürettikleri bakteriyosin ve biyosümfaktan gibi metabolitler sayesinde antibakteriyel ve antifungal etkinlik göstermeleri (Aroutcheva ve ark., 2001; Wang ve ark., 2017; Fuoichi ve ark., 2019) şeklinde sıralanabilir. Ayrıca bazı *Laktobasillus* türlerinin flukonazol direncinden sorumlu efflux pompa proteini genlerinde downregülasyon yaparak antifungal direnç gelişimini azalttığı saptanmıştır (Shenoy veGottlieb, 2019). Özellikle *L. rhamnosus*'un salgıladığı laktosin-160 isimli bakteriosinin *G. Vaginalis* gibi patojenlerin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir (Aroutcheva ve ark., 2001). Sağlıklı kadınlarda vajinal floraya hâkim *Laktobasillus* (*L.*) suşlarının; *L. casei*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, ve *L. acidophilus* olduğu gösterilmiştir (Reid ve ark., 1996).

Ürogenital enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde *Lactobacillus* başta olmak üzere çeşitli mikroorganizmaların etkili olabileceği ilk kez 1933'te Mohler ve Brown tarafından ileri sürülmüş (Mohler ve Brown, 1933)

olup; o tarihten bugüne kadar yapılan birçok çalışma bu teoriyi destekler niteliktedir (Das ve Ameeruddin, 2022; Nader-Macías ve ark., 2022).

2.1. Vajinit Tedavisinde Kullanılan Probiyotikler ve Klinik Kanıt Düzeyleri

Probiyotiklerin vajinit tedavisinde kullanılmasıyla ilgili birçok klinik çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar SORT kanıt düzeyi (Strength of Recommendations Taxonomy evidence rating system; Ebell ve ark., 2004) dereceleme sistemine göre sınıflandırılarak, vajinit tedavisinde kullanılan probiyotikler ve kanıt düzeyleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

SORT kanıt düzeyi dereceleme sistemine göre;

- A- Randomize kontrollü klinik çalışmaları,
- B- Randomize olmayan klinik çalışmalar, kohort veya vaka-kontrol çalışmalarını,
- C- Klinik çalışma olmaksızın klinik tecrübeleri ifade etmektedir.

Tablo 1: Vajinit tedavisinde kullanılan probiyotikler ve klinik kanıt düzeyleri.

BAKTERİYEL VAJİNOSİZ				
Klinik Araştırma	Uygulama Yolu	Uygulama Dozu (CFU/birim) ve Süresi	Probiyotik İçeriği	Klinik Kanıt Düzeyi
Reid ve ark., 2001	Oral Kapsül	>10 ⁹ CFU Günde 2x1 14 gün boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A
Anukam ve ark., 2006a	Oral Kapsül	10 ⁹ CFU Günde 1x1 1 ay boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A
Anukam ve ark., 2006b	Vajinal Jelatin Kapsül	10 ⁹ CFU Günde 1x2 5 gün boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A
Petricевич ve ark., 2008	Vajinal Kapsül	10 ⁹ CFU Hafta 1x1 1 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35	A
Martinez ve ark., 2009a	Orak Kapsül	10 ⁹ CFU Günde 1x2 4 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A

Rossi ve ark., 2010	Vajinal Tablet	>10 ⁶ CFU İlk hafta; günde 1x1 Sonraki 2 ay; 2x1 haftada 3.-24. aylarda 1x1 haftada	<i>L. rhamnosus Lcr35</i>	A
Marcone ve ark., 2010	Vajinal Kapsül	> 4 x 10 ⁴ CFU Hafta 1x1 6 ay boyunca	<i>L. rhamnosus Lcr35</i>	A
Hummelen ve ark., 2010	Oral Kapsül	10 ⁹ CFU Günde 2x1 25 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A
Vujic ve ark., 2013	Oral Kapsül	10 ⁹ CFU Günde 2x1 6 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A
Ya ve ark., 2010	Vajinal Kapsül	8 x10 ⁹ CFU Günde 1x1 Bir haftalık aralarla toplam 3 haftalık uygulama	<i>L. acidophilus A-212</i> <i>L. rhamnosus A-119</i> <i>S. thermophilus A-336</i>	B
Kaufmann ve ark., 2014	Oral Kapsül	2.5 x 10 ⁹ CFU Günde 2x1 1 hafta boyunca	<i>L. crispatus LbV 88</i> <i>L. rhamnosus LbV 96</i> <i>L. jensenii LbV 116</i> <i>L. gasseri LbV 150N</i>	B
Laue ve ark., 2018	Oral Yoğurt	10 ⁷ CFU /125 gr yoğurt Günde 2x1 28 gün boyunca	<i>L. crispatus LbV 88</i> <i>L. jensenii LbV 116</i> <i>L. gasseri LbV 150N</i> <i>L. rhamnosus LbV 96</i>	B
Marschalek ve ark., 2017	Oral Kapsül	2.5 x 10 ⁹ CFU Günde 2x1 2 hafta boyunca	<i>L. crispatus LbV 88</i> <i>L. rhamnosus LbV 96</i> <i>L. jensenii LbV 116</i> <i>L. gasseri LbV 150N</i>	B

VULVOVAJİNAL KANDİDİYAZİS

Klinik Araştırma	Uygulama Yolu	Uygulama Dozu (CFU/birim) ve Süresi	Probiyotik İçeriği	Klinik Kanıt Düzeyi
Reid ve ark., 2003	Oral Kapsül	>10 ⁹ CFU Günde 1x1 2 ay boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A
Martinez ve ark., 2009b	Oral Kapsül	10 ⁹ CFU Günde 1x2 4 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A

Dausset ve ark., 2018	Vajinal Kapsül ve Tablet	>10 ⁹ CFU	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35	A
		IR Kapsül; Günde 1x1 21 gün boyunca		
		SR Kapsül; Hafta 1x1 veya 2x1 3 Hafta boyunca		

CFU; colony forming unit; koloni oluşturan birim. IR; Immediate Release; hızlı salımlı. SR; Sustained Release; sürekli salımlı.

Probiyotiklerin klinik olarak yararlı olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Özellikle antimikrobiyal tedavi sonrası *laktobasil* içeren probiyotiklerin oral veya vajinal takviyesinin vajinal *laktobasil* replasmanı sağlayarak relapsı azalttığı gösterilmiş ve vajinit tedavisinde probiyotik kullanımı otoriteler tarafından tavsiye edilmiştir (Carmona ve ark., 2018).

3. Sonuç ve Öneriler

Vajinal mikrobiyotayı etkileyen ve hastalığa neden olan faktörler değerlendirildiğinde, vajinal ekosistemi korumanın, vajinal sağlık açısından büyük önem arz ettiği anlaşılmaktadır. Probiyotikler vajinal mikrobiyotanın devamlılığında ve vajinal ekosistemi optimize etmede önemli rol oynamaktadır. Probiyotiklerin bu etkilerini vajinal kanalda kolonileşerek, patojenlerin büyümesini engelleyen ve doğal vajinal mikrobiyotanın gelişimini teşvik eden antimikrobiyal moleküller sentezleyerek sağladığı gösterilmiştir.

Probiyotiklerin vajinal enfeksiyonu önlemede ve tedavide kullanılabileceği klinik olarak kanıtlanmış ve sağlık otoriteleri tarafından tavsiye edilmiştir. Ayrıca, kullanımının oldukça kolay ve güvenilir olması önemli bir avantajdır.

Üretilen probiyotiğin etkinliğine dair kanıtlar elde edebilmek için; bakteri miktarına, canlılığına, uygulama planına ve potensine göre doğru formülasyonların geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca tercih edilen probiyotik suşlarının ve uygulama şekillerinin (oral veya vajinal; kurutulmuş veya çözelti halinde) belirlenmesi, klinik standardizasyonu açısından kritik öneme sahiptir.

Probiyotiklerin rutin kullanımı önerilmeden önce; yüksek kaliteli, çok sayıda hastayı içeren daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Elde edilecek verilerin tıp profesyonelleri tarafından analiz edilerek probiyotiklerin hangi durumlarda, ne zaman ve nasıl kullanılacağını tanımlayan kılavuzlar yayımlanması hasta sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Kaynakça

- Anukam, K. C., Osazuwa, E., Ahonkhai, I., Ngwu, M., Osemene, G., Bruce, A. W., & Reid, G. (2006a). Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes and infection*, 8(6), 1450–1454. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.01.003>
- Anukam, K. C., Osazuwa, E., Osemene, G. I., Ehigiagbe, F., Bruce, A. W., & Reid, G. (2006b). Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and infection*, 8(12-13), 2772–2776. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.08.008>
- Aroutcheva, A. A., Simoes, J. A., & Faro, S. (2001). Antimicrobial protein produced by vaginal *Lactobacillus acidophilus* that inhibits *Gardnerella vaginalis*. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 9, 33-39.
- Boris, S., Suárez, J. E., Vázquez, E., & Barbés, C. (1998). Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infection and immunity*, 66(5), 1985–1989. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.5.1985-1989.1998>
- Bradshaw, C. S., Morton, A. N., Hocking, J., Garland, S. M., Morris, M. B., Moss, L. M., ... & Fairley, C. K. (2006). High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *The Journal of infectious diseases*, 193(11), 1478-1486.
- Carmona, S., Sanches, R., Ferreira, M. C., & Gouveia, M. (2018). Probióticos: haverá algum benefício no tratamento e prevenção das infecções urogenitais na mulher adulta?. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 34(6), 425-427.
- Das, S., & Ameeruddin, S. (2022). Probiotics in common urological conditions: A narrative review. *Longhua Chin. Med*, 5, 14.
- Dausset, C., Patrier, S., Gajer, P., Thorat, C., Lenglet, Y., Cardot, J. M., Judlin, P., Ravel, J., & Nivoliez, A. (2018). Comparative phase I randomized open-label pilot clinical trial of Gynophilus® (*Lcr regenerans*®) immediate release capsules versus slow release muco-adhesive tablets. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 37(10), 1869–1880. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3321-8>
- Değirmenci A. (2015). *Vajinal Akıntı Şikâyeti İle Başvuran Olgularda Bakteriyel Vajinosis Sıklığının Saptanması, Tanıda Kullanılan Amsel Kriterlerinin Sensitivite Spesifisitetlerinin Belirlenmesi ve Bakteriyel Vajinosis İçin Risk Faktörle-*

- rinin Değerlendirilmesi*. (Uzmanlık tezi) Haydarpaşa Numune ve Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul.
- Ebell, M. H., Siwek, J., Weiss, B. D., Woolf, S. H., Susman, J., Ewigman, B., & Bowman, M. (2004). Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *American family physician*, *69*(3), 548–556.
- Eschenbach, D. A., Davick, P. R., Williams, B. L., Klebanoff, S. J., Young-Smith, K., Critchlow, C. M., & Holmes, K. K. (1989). Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *Journal of clinical microbiology*, *27*(2), 251–256. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.2.251-256.1989>
- Farage, M. A., Miller, K. W., & Ledger, W. J. (2008). Determining the cause of vulvovaginal symptoms. *Obstetrical & gynecological survey*, *63*(7), 445-464.
- Fuochi, V., Cardile, V., Petronio Petronio, G., & Furneri, P. M. (2019). Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina. *Journal of applied microbiology*, *126*(5), 1541-1550.
- Gonçalves, B., Ferreira, C., Alves, C. T., Henriques, M., Azeredo, J., & Silva, S. (2016). Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical reviews in microbiology*, *42*(6), 905-927.
- Guaschino, S., Ricci, E., Franchi, M., Del Frate, G., Tibaldi, C., De Santo, D., ... & Parazzini, F. (2003). Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *110*(2), 149-152.
- Hawes, S. E., Hillier, S. L., Benedetti, J., Stevens, C. E., Koutsky, L. A., Wolner-Hanssen, P., & Holmes, K. K. (1996). Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *The Journal of infectious diseases*, *174*(5), 1058–1063. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.5.1058>
- Hillier, S. L., Krohn, M. A., Rabe, L. K., Klebanoff, S. J., & Eschenbach, D. A. (1993). The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *16* Suppl 4, S273–S281. https://doi.org/10.1093/clinids/16.supplement_4.s273
- Holst, E., Wathne, B., Hovelius, B., & Mårdh, P. A. (1987). Bacterial vaginosis: microbiological and clinical findings. *European journal of clinical microbiology*, *6*(5), 536–541. <https://doi.org/10.1007/BF02014242>
- Hummelen, R., Changalucha, J., Butamanya, N. L., Cook, A., Habbema, J. D., & Reid, G. (2010). *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the Internatio-*

- nal Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 111(3), 245–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.07.008>
- Kaufmann, U., Domig, K. J., Lippitsch, C. I., Kraler, M., Marschalek, J., Kneifel, W., Kiss, H., & Petricevic, L. (2014). Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora in male to female transsexual women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 172, 102–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.019>
- Korkut, O., & Şen, F. (2022). Overview of Probiotics Available in Pharmacies in Turkey. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 434–439. <https://doi.org/10.53424/balikesirsd.1115356>
- Koumans, E. H., Sternberg, M., Bruce, C., McQuillan, G., Kendrick, J., Sutton, M., & Markowitz, L. E. (2007). The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sexually transmitted diseases*, 864–869.
- Laue, C., Papazova, E., Liesegang, A., Pannenbeckers, A., Arendarski, P., Linnerth, B., Domig, K. J., Kneifel, W., Petricevic, L., & Schrezenmeir, J. (2018). Effect of a yoghurt drink containing Lactobacillus strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Beneficial microbes*, 9(1), 35–50. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0018>
- Leitich, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., Kaider, A., Egarter, C., & Husslein, P. (2003). Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(1), 139–147.
- Marcone, V., Rocca, G., Lichtner, M., & Calzolari, E. (2010). Long-term vaginal administration of Lactobacillus rhamnosus as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 110(3), 223–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.04.025>
- Marot-Leblond, A., Nail-Billaud, S., Pilon, F., Beucher, B., Poulain, D., & Robert, R. (2009). Efficient diagnosis of vulvovaginal candidiasis by use of a new rapid immunochromatography test. *Journal of clinical microbiology*, 47(12), 3821–3825.
- Marschalek, J., Farr, A., Marschalek, M. L., Domig, K. J., Kneifel, W., Singer, C. E., Kiss, H., & Petricevic, L. (2017). Influence of Orally Administered Probiotic *Lactobacillus* Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 12(5), 335–339. <https://doi.org/10.1159/000478994>

- Martinez, R. C., Franceschini, S. A., Patta, M. C., Quintana, S. M., Gomes, B. C., De Martinis, E. C., & Reid, G. (2009a). Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Canadian journal of microbiology*, 55(2), 133–138. <https://doi.org/10.1139/w08-102>
- Martinez, R. C., Franceschini, S. A., Patta, M. C., Quintana, S. M., Candido, R. C., Ferreira, J. C., De Martinis, E. C., & Reid, G. (2009b). Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters in applied microbiology*, 48(3), 269–274. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x>
- Metchnikoff, E. (1908). Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. Mitchell, P. C. (Ed.), *The prolongation of life; optimistic studies*. (s.151-161). New York & London : G.P. Putnam's Sons.
- Mohler, R. W., & Brown, C. P. (1933). Döderlein's Bacillus in the Treatment of Vaginitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 25(5), 718-723.
- Nader-Macías, M. E. F., & De Gregorio, P. R. (2022). Probiotics and urogenital health. In *Probiotics* (pp. 355-388). Academic Press.
- Ness, R. B., Hillier, S. L., Kip, K. E., Soper, D. E., Stamm, C. A., McGregor, J. A., ... & Richter, H. E. (2004). Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstetrics & Gynecology*, 104(4), 761-769.
- Osset, J., Bartolomé, R. M., García, E., & Andreu, A. (2001). Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *The Journal of infectious diseases*, 183(3), 485–491. <https://doi.org/10.1086/318070>
- Paladine, H. L., & Desai, U. A. (2018). Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 97(5), 321–329.
- Parent, D., Bossens, M., Bayot, D., Kirkpatrick, C., Graf, F., Wilkinson, F. E., & Kaiser, R. R. (1996). Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli* acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittel-Forschung*, 46(1), 68-73.
- Parma, M., Vanni, V. S., Bertini, M., & Candiani, M. (2014). Probiotics in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, 20.
- Peebles, K., Velloza, J., Balkus, J. E., McClelland, R. S., & Barnabas, R. V. (2019). High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*, 46(5), 304-311.
- Petricevic, L., & Witt, A. (2008). The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG:an international jour-*

- nal of obstetrics and gynaecology*, 115(11), 1369–1374. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01882.x>
- Rathod, S. D., & Buffler, P. A. (2014). Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health*, 14, 1-4.
- Reid, G., McGroarty, J. A., Tomeczek, L., & Bruce, A. W. (1996). Identification and plasmid profiles of Lactobacillus species from the vagina of 100 healthy women. *FEMS immunology and medical microbiology*, 15(1), 23–26. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1996.tb00354.x>
- Reid, G., Bruce, A. W., Fraser, N., Heinemann, C., Owen, J., & Henning, B. (2001). Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS immunology and medical microbiology*, 30(1), 49–52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2001.tb01549.x>
- Reid, G., Charbonneau, D., Erb, J., Kochanowski, B., Beuerman, D., Poehner, R., & Bruce, A. W. (2003). Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS immunology and medical microbiology*, 35(2), 131–134. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(02\)00465-0](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(02)00465-0)
- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Perna, S., Giacosa, A., Peroni, G., & Castellazzi, A. M. (2017). Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut microbes*, 8(6), 521-543.
- Rossi, A., Rossi, T., Bertini, M., & Caccia, G. (2010). The use of Lactobacillus rhamnosus in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months. *Archives of gynecology and obstetrics*, 281(6), 1065–1069. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1287-6>
- Shenoy, A., & Gottlieb, A. (2019). Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatologic Therapy*, 32(4), e12970.
- Shi, L. H., Balakrishnan, K., Thiagarajah, K., Ismail, N. I. M., & Yin, O. S. (2016). Beneficial properties of probiotics. *Tropical life sciences research*, 27(2), 73.
- Simoës, J. A., Discacciati, M. G., Brolazo, E. M., Portugal, P. M., Dini, D. V., & Dantas, M. C. M. (2006). Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 94(1), 28-32.
- Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet*, 358(9276), 135-138.
- Sweet, R. L. (2000). Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 8(3-4), 184-190.

- Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., Swidsinski, S., Dörffel, Y., Scholze, J., ... & Verstraelen, H. (2008). An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(1), 97-e1.
- Van Schalkwyk, J., Yudin, M. H., Allen, V., Bouchard, C., Boucher, M., Bouciran, I., ... & Paquet, C. (2015). Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37(3), 266-274.
- Vujic, G., Jajac Knez, A., Despot Stefanovic, V., & Kuzmic Vrbanovic, V. (2013). Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 168(1), 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.031>
- Wang, S., Wang, Q., Yang, E., Yan, L., Li, T., & Zhuang, H. (2017). Antimicrobial compounds produced by vaginal *Lactobacillus crispatus* are able to strongly inhibit *Candida albicans* growth, hyphal formation and regulate virulence-related gene expressions. *Frontiers in microbiology*, 8, 564.
- Workowski, K. A., & Berman, S. M. (2007). Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 44(Supplement_3), S73-S76.
- Ya, W., Reifer, C., & Miller, L. E. (2010). Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(2), 120.e1–120.e1206. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.05.023>

Nörolojik Hastalıklarda TRPM2 Katyon Kanalinın Rolü

Adem Ahlatcı¹

Özet

Nörodejeneratif hastalıklar örneğin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amyotrofik lateral Skleroz için tedavinin geliştirilmesi giderek yaşlanan nüfus nedeniyle tıbbi zorluklarla karşı karşıyadır. Fakat, bazı ilaç firmaları nörodejeneratif hastalıklar tedavi edici ilaçların geliştirilmesini durdurdu ve son on yılda nörodejeneratif hastalıklar için yeni bir tedavi oluşturulmadı. Nörodejeneratif hastalıklar patogenezi ile risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Nörodejeneratif hastalıklarda transient reseptör potansiyel (TRP) kanallarının oksidatif stres ve Ca^{+2} homeostozusunun bozulduğu durumlarda nöronal apoptoza yol açmakta olduğu bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerine duyarlı TRP kanalları Reaktif oksijen türlerine (ROS) duyarlı TRP kanalları, ilerleyen ilk toksik etkiden sonra ikincil patolojik hasarın başlaması, nörodejeneratif hastalıkların tipik özellikleri geç dönemler nedeniyle polimodal sensörler olarak temel risk faktörleri olabilir. Son yıllardaki kanıtlar nörolojik hastalıklarda nöron kaybı ve Ca^{+2} dengesindeki bozulmanın arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Nöronlarda, intrasellüler sıvıda aşırı Ca^{+2} girişi nöronlarda mitokondrial disfonksiyon ve apoptotik yollarda aktivasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. TRPM2 kanal aktivasyonunun neden olduğu aşırı Ca^{+2} girişi ve oksidatif stresin nöron toksisitesi ve ölümünde rolü olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden TRPM2 kanalı, nörodejeneratif bozukluklarda oksidatif strese bağlı hücre hasarın önlenmesinde faydalı olabilir. Ayrıca TRPM2 kanal antagonistleri kullanılarak intrasellüler ortama Ca^{+2} akışının engellenebileceği ve bu sayede hücre homeostazının korunabileceği gösterilmiştir. Nörolojik hastalıklara yeni umut olarak TRPM2 kanal antagonistleri kullanılarak geliştirilecek ilaçlar sorunun çözümüne ışık tutacaktır. Biz bu derlemede TRPM2 kanalının nörodejeneratif hastalıklardaki rolünü son güncel çalışmalara dayanarak inceledik.

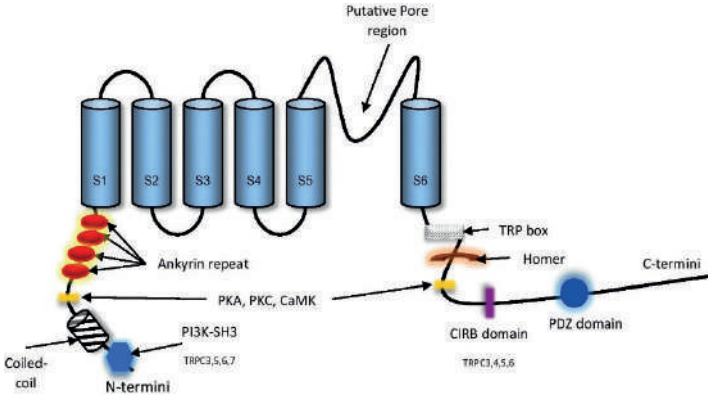
1 Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Van ,Türkiye

1. Giriş

Nörodejenaratif hastalıklar modern dünyada önemli bir tıbbi zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar beyin veya periferik sinir sistemindeki yapı ve fonksiyonunun bozulmasına sebep olan biyokimyasal ve metabolik yolları aktive ederek toksik proteinlerin anormal birikiminden dolayı nöron kaybı ile karakterize edilirler. Şu ana kadar geliştirilen terapötik yaklaşımlar sayesinde bireylerde hastalığın ilerleyişini baskılayabilse de prevalansı azaltmada yetersiz kaldığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle, nöronlarda meydana gelen dejenerasyon süreçlerinin hücrel ve moleküler mekanizmalarının nasıl geliştiğini anlamaya ihtiyaç vardır. Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmanın sonucunda apoptoz, kalsiyum sinyali, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının nörodejenerasyonun hücrel seviyelerinde rolü olabileceğine vurgu yapılmaktadır (1, 2). Transient reseptör potansiyel (TRP) kanalları hem nöronal hem de nöronal olmayan çeşitli hücre tipleri ve dokularında Ca^{+2} konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli bir yere sahip olan seçici olmayan katyon kanallarıdır. TRP kanalları, Ca^{+2} karşı oldukça duyarlı olduklarında çeşitli hastalıkların özellikle nörodejeneratif hastalıkların başlangıcı veya ilerlemesiyle ilgilidir. TRP kanalları süper ailesi, 7 alt aile içermektedir. Memelilerde ise 6 alt ailesi vardır. TRP Melastatin TRPM alt ailesi 4 grup bulundurmaktadır. TRPM8 kanalı bu dört aile den birini oluşturmaktadır (3). TRPM2 kanal ekspresyonu 1998 yılında ilk kez kanser (melastatin) hücrelerinde yapılmıştır. TRPM2 kanalı kalp, dalak, karaciğer, akciğer ve bağışıklık hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde eksprese edilmiştir. Daha sonra yapılan ekspresyon çalışmalarında özellikle beyin ve sinir hücrelerinde de yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (4). TRPM2 kanal yapısında bulunan enzimatik bölge sayesinde sitozolik ADPR ve hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından aktive edilmektedir ve nöronal hücrelerde aktivasyonu sonucu ekstraselüler ortamdan sitozole Ca^{+2} akışını artırarak hücreyi apoptozise sürüklediği bildirilmiştir (5, 6). TRPM2 kanalı özellikle beyin ve sinir hücrelerinde oldukça fazla eksprese edildiğinden nörodejeneratif bozukların tedavi ve teşhisi için önemli bir katyon kanalıdır. Bu derleme Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve iskemi dahil olmak üzere nörolojik bozukluklarda TRPM2 katyon kanalının rolünü özetlemektedir. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin nörodejeneratif bozukluklardaki etkisini TRPM2 katyon kanalının inhibisyonu yoluyla azaltma ve TRPM2 antaogantistleri veya TRPM2 geninin alınması yoluyla kullanıldığı spesifik hayvan ve hücre kültürü çalışmaları da belirtilmiştir.

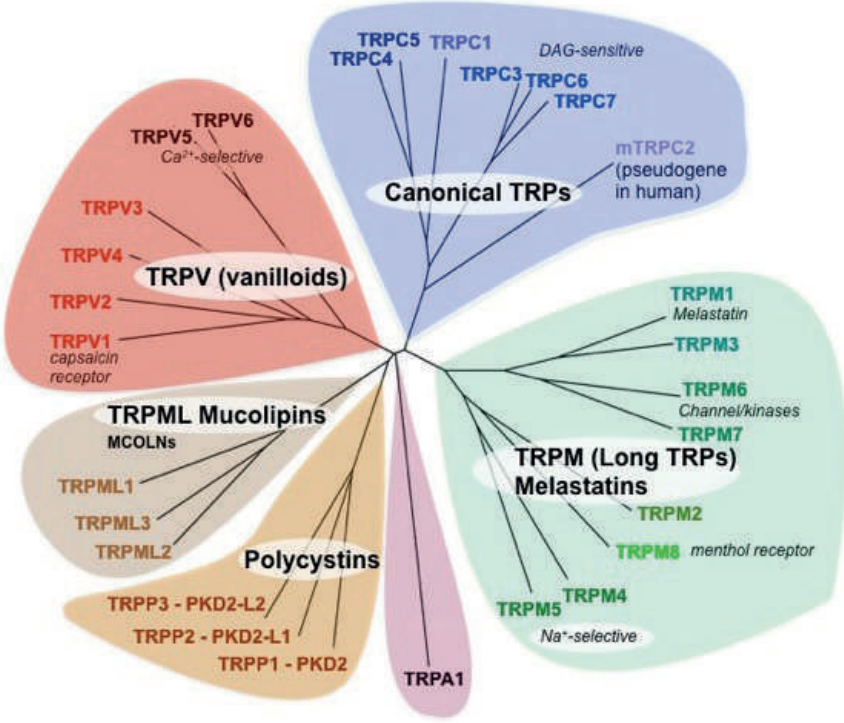
2. TRP kanalları

Transient Receptor Potential (TRP) katyon kanalları üst ailesi, üyeleri ilk kez *Drosophila* cinsi sirke sineklerinin fotoreseptör hücrelerinde tespit edilmiştir. TRP kanalları, hücre içine kıyasla dışında fazla olan Ca^{+2}/Na^{+} iyonlarına aynı anda geçirgen olmalarından dolayı Ca^{+2} kanalları tanımı yerine katyon kanalları tanımı kullanılmaktadır (7). Ekstrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu intrasellülere oranla neredeyse 20.000 kat daha fazla olduğundan, sitozoldeki Ca^{+2} yoğunluğunun artıp azalmasına bağlı olarak kapanıp açılan TRP kanallarından geçen iyonların hücrenin yaşamsal faaliyetlerinin sürdürülmesinde büyük önem arz ettiği düşünülmektedir. Sitozoldeki Ca^{+2} konsantrasyonuna bağımlı olarak aktivasyon veya inaktivasyon gösteren bu kanallar aracılı katyonik akışın, hücrenin yaşamsal işlevlerini yerine getirmede önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TRP kanallarının sadece plazma membranında değil hücresel organel membranlarında da yer aldığı bilinmektedir (8). TRP kanallarının temel yapısını, bazı TRPP'ler hariç, membranı 6 kez geçen bölgelerin oluşturduğu önerilmektedir. 5. ve 6. segmentleri arasındaki hidrofobik halkanın iyon kanalı oluşturan por olduğu ve NH₂ ve COOH uçlarının sitoplazmada bulunduğu düşünülmektedir. TRP kanalları, kanal gözeneklerinin 5. ve 6. segmentleri arasında iyon akışı sağlayan por bulunan homo veya heterotetromerik protein birimlere sahiptir (Şekil 1).



Şekil 1. TRP kanallarının genel yapısı (9).

Memelilerde TRP kanal üst ailesi, kendi aralarında spesifik bağlanma bölgelerine göre toplamda 28 alt tip içeren 6 alt aileye ayrılmıştır (10). TRP familyasının grupları; TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPC (kanonik), TRPA (ankirin), TRPML (mukolipin) ve TRPP (polisin) (11) (Şekil 2).



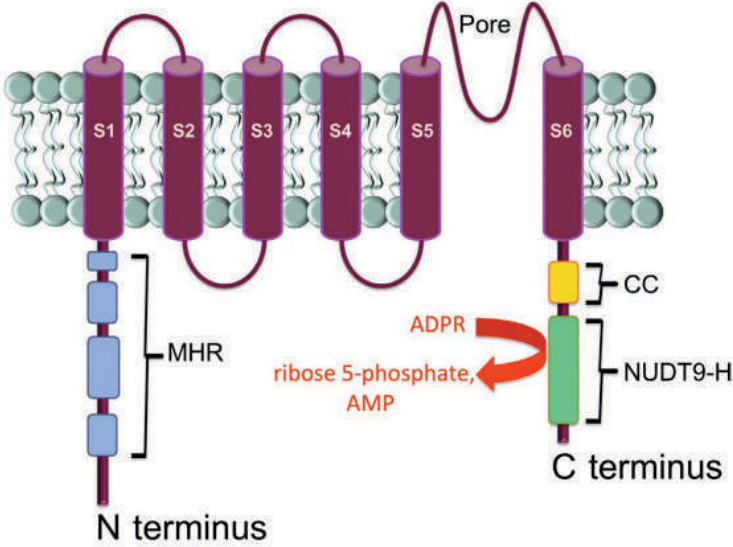
Şekil 2. TRP kanal ailesi (12).

2.1. TRPM2 Katyon Kanalı

TRPM (melastatin) ailesinin Ca²⁺ ve Mg²⁺ iyonlarına geçirgenliklerine göre 8 üyesi olup, dört grupta (TRPM1-3, TRPM2-8, TRPM4-5, TRPM6-7) sınıflandırılmaktadırlar. TRPM2, TRPM6 ve TRPM7 kanalları C-terminal bölgelerinde enzimatik alanlara sahiptirler. TRPM4-5 kanalları Ca²⁺ iyonuna geçirgen değilken, TRPM6-7 Ca²⁺ ve Mg²⁺ iyonlarına yüksek geçirgenlik gösterirler [13, 14]. TRPM2'nin NUDT9 ucunun ADPR, OS ve ısı ile aktive olduğu; TRPM8'in ise soğuk reseptörüyle aktive olduğu bildirilmiştir (15).

TRPM2 kanalı 1998 yılında ilk kez kanser (melastatin) hücrelerinde tanımlanmıştır. TRPM2 kanalları özellikle beyin ve sinir hücrelerinde görülür de karaciğer, pankreas, kalp ve akciğer gibi dokularda da görülmektedir (16, 17). Bu kanallar sodyum ve potasyuma da geçirgen olmakla beraber, esasında hücreye içine Ca²⁺ girişinde çok önemli rol oynarlar (18). TRPM2 katyon kanallarının aktif hale gelmesi üç hücre dışı etken bilinmektedir. Bu etkenler; oksidatif stres, ADPR/NAD⁺ metabolizması ve tümör nekroz

faktörü alfadır (19). TRPM2 için vücut ısısı endojen bir ko-faktör gibi davranması sebebi ile TRPM2 kanallarının sıcaklığa duyarlı olabileceği tahmin edilmektedir (20). TRPM2 kanallarının moleküler yapısına bakıldığı zaman kanalın diğer çoğu TRP kanalı gibi 6 segmentten meydana geldiği ve katyon girişlerinin 5. ve 6. segmentler arasından gerçekleştiği gözlenmektedir. TRPM2'nin transmembran bölgesinin yanında intraselüler N-terminal ve C-terminal uçları bulunmaktadır. C terminal üzerinde bulunan enzimatik bölgenin (NUDT9-H) hücredeki oksidatif hasarın temsilcisi olan ADPR için spesifik bağlanma bölgesi olduğu bildirilmiştir (15). Perraud ve ark. tarafından TRPM2 kanallarının ADPR tarafından aktive olabildikleri ilk defa gösterilmiştir (21). 2002 yılında Hara ve ark. ile 2008 yılında Nazıroğlu ve Lückhoff' yaptıkları çalışmalarda TRPM2 kanallarının OS ile de aktive olabileceğini bildirmişlerdir (22, 23). TRPM2'nin sinir hücrelerinin strese bağlı aktivasyonunda rol oynadığı, özellikle H₂O₂ ve ADPR aracılığı ile hücre içine Ca⁺² akışını artırarak hücreyi apoptozise götürdüğü bildirilmiştir (24, 25). G proteini kenetli reseptörlerin aktivasyonu ile, intraselüler Ca⁺² yoğunluğunun yükselmesi, hücre içi organellerin IP3 kimyasal kapılı kanallarından Ca⁺² iyonunun serbest bırakılması ile sağlanır. TRPM2 bir pozitif feedback ile hücreye Ca⁺² girişi sağlar. İntraselüler Ca⁺² artışı için diğer kaynaklar ADPR içeren mitokondri ve çekirdektir. ADPR polimerlerinin stimülasyon sonrası poli (ADPR) polimeraz-1 (PARP-1)'e ve sonrasında poly (ADPR) glikohidrolaz (PARG) tarafından ADPR'ye hidroliz edilir. Sitozolda Ca⁺² iyonu artışı mitokondride depolarizasyona ve porların açılmasına veya hücre içinde H₂O₂ artışı ile birlikte daha fazla ROS üretimine neden olur. ADPR ve ROS, geri bildirim mekanizmaları TRPM2 kanallarının sitozole Ca⁺² akışını artırır. Bu olay hücreyi apoptozise götürünceye kadar sürebilir (26, 27).



Şekil 3. TRPM2 kanalının yapısı [28].

3. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar, beyin veya periferik sinir sistemindeki sinir hücrelerinin özellikle nöron ve gliaların zamanla işlevini yitirmesi, ilerleyici dejenerasyonu ve ölmesi sonucunda meydana gelen durumlardır. Nörodejeneratif hastalıklar yaşam beklentisinin artması ile birlikte giderek artan özellikle 50 ila 70 yaşları arasındaki vatandaşları ve bunun sonucunda global çapta yaklaşık olarak 50 milyon insanı etkileyen bir mortalite ve morbidite nedeni haline gelmiştir (29).

Nörodejeneratif hastalıklar insan sağlığı için medikal ve sosyal açıdan oldukça büyük bir tehdit haline gelmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların tespitinde klinik bulguları ve altta yatan patofizyolojik süreçleri farklılıklar göstermesine rağmen genel olarak ortak özellikleri de mevcuttur. Klinik olarak tanı konmadan önce bu benzerlik ve farklılıkların dikkatli bir şekilde incelenmesi, prognozu belirlemek ve spesifik tedaviye rehberlik etmesi açısından ciddi bir öneme sahiptir (30). Her ne kadar nöronal yıkım ortak paydasında birleşseler de altta yatan süreçler birbirlerinden farklı seyir göstermektedir. Belirli bir bölgedeki nöronların ölümüyle seyreden toksik ve metabolik hastalıkların aksine nörodejeneratif hastalıklar genetik ve epigenetik duyarlılıkları açısından da hücresel yıkımda öncelikli hedef haline gelen nöronal hücrelerin ilerleyici kaybıyla ve bu dejenerasyondan

direk etkilenen özel nöroanatomik alanlara özgü bilişsel ve duygudurum bozukluklarıyla devam etmektedir (31). Bunun yanı sıra mitokondriyal bozukluklar, oksidatif stres, ağır metaller, proteinlerin bozulması gibi çeşitli faktörler sıralanabilir (32). Ayrıca, sitozole aşırı Ca^{+2} iyonlarının artışı mitokondriyal membran depolarizasyonunun artışı sonucu nörodejenarasyona yol açabileceği ifade edilmiştir (33). Bu hastalıkların en sık görülenleri arasında Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH) ve Amyotrofik lateral sklerozis (ALS) gelmektedir (34).

Ancak tüm bu bulgulara rağmen AH'nın patogenezi tamamen bilinmemektedir. Günümüzde nörolojik hastalıkların etiolojisinde TRP kanallarının rol oynadığı bildirilmiştir (35, 36). Bu katyon kanal ailesi içerisinde özellikle oksidatif stres ile aktive olan TRPM2 katyon kanalı inflamasyon ve radikal artışına duyarlılığı sebebiyle dikkat çekmektedir (37).

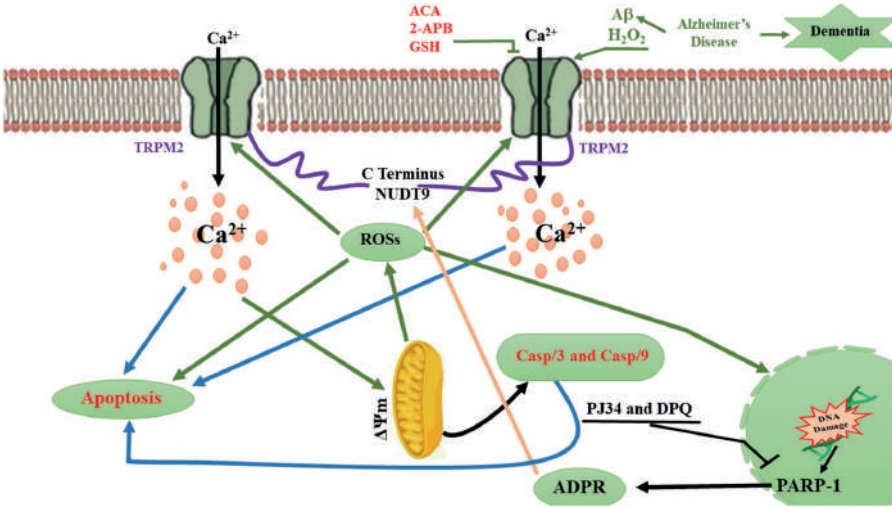
3. Nörolojik Hastalıklarda TRPM2 Kanalı

Transient Receptor Potential (TRP) kanallarının canlılardaki öneminin anlaşılması ile birlikte son yıllarda bu kanalarla ilgili çalışmalar giderek artmıştır (38). TRP kanal aktivasyon mekanizmalarının anlaşılması sonucunda, etiyojisi anlaşılmayan hastalıkların tedavisi için potansiyel bir terapötik strateji hipotezi olarak düşünülmelidir (39). Özellikle TRPM2 kanalları oksidatif stres ve ADPR ile aktive olduklarından son yıllarda başta nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta ilgi görmektedir (40, 41).

3.1 Alzheimer Hastalığı ve TRPM2 Kanalı

Alzheimer hastalığının dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanda AH nedeniyle bilişsel işlev kaybı olduğu düşünülmektedir ve bu sayının 2050 yılına doğru 152 milyona ulaşması beklenmektedir (42). İlk kez 1907 yılında Alman bir nöropsikiyatrist olan Alois Alzheimer tarafından hastanın semptomlarına göre hastalığın karakteristik özelliklerini tanımlamıştır. Bu semptomlardan bazıları hafıza kaybı, konuşma ve yazma sorunları, kelimeleri veya soruları anlama eksikliği ve çeşitli önemli noktalardaki denge kaybının yitirilmesine sebep olması ile ilişkilendirilmiştir. Hastasının ölümünden sonra yapılan histolojik boyama teknikleri kullanarak beyin kısımlarında mikroskobik inceleme sonucunda hastalığın ayırt edici özelliği olarak amiloid plaklar ve nörofibril yumakları keşfetmiştir (43). Ayrıca beyinde amiloid beta ($A\beta$) birikimi, hücreler arası iletişimi bozarak apoptozise neden olmakta ve bunun sonucunda doku işlevsiz hale gelmektedir. Bunların dışında yaşlanma, sigara kullanımı, baş yaralanması ve diyabet gibi çeşitli hastalıklarda Alzheimer hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (44).

Hipokampal nöronlarda amiloid beta ($A\beta$) ile oluşturulan in vitro Alzheimer hastalığı modelinde GSH ve TRPM2 antagonistlerinin pozitif etkileri araştırılan bir çalışmada, $A\beta$ TRPM2 katyon kanalını aktive ederek sitozile aşırı Ca^{+2} iyonu girerek hipokampusde apoptozise neden olmuştur (45). Ek olarak, yapılan analizler sonucunda $A\beta$ mazuriyetiyle intrasellüler sıvıda GSH miktarını azalttığı, hipokampal nöron hücrelerinin oksidatif stres düzeylerini arttırdığı ve antioksidan düzeyinin düştüğü ve mitokondriyal membran depolarizasyon ($\Delta\psi_m$) düzeylerinin oldukça yüksek olduğunu görülmüştür. Bununla birlikte, ACA ve GSH tedavisi sonrası bu değerlerin, $A\beta$ +ACA ve $A\beta$ +GSH gruplarında, önemli derecede bir azaldığını gözlemlendi.



Sekil 5: Farelerin hipokampusünde amiloid β_{42} ile oluşturulan Alzheimer modelinde TRPM2 kanalının yeri (45).

Yaşlı APP/PS1 transgenik TRPM2 geni alınmış knock out farelerde $A\beta$ ile oluşturulan Alzheimer modelinde, farelerin beyinlerinde endoplazmik retikulum stresi seviyeleri azalmıştır. İlâveten TRPM2 geninin yokluğu yaşa bağlı olarak uzamsal bellek eksikliklerini giderdi ve sinaps kaybını engellediği belirtilmiştir (46).

Vasküler endotelial hücrelerde $A\beta$ ile meydana getirilen Alzheimer modelinde TRPM2 aktivasyonunu tetiklediği ve Alzheimer hastalığında serebrovasküler bozukluklara TRPM2 kanalının katkıda bulunacağı belirtilmiştir (47). Ayrıca ADPR da ortaya çıkan artışın TRPM2 kanalının aktif hale gelmesi sonucu aşırı miktarda Ca^{+2} iyon girişi ve endotelial hücrelerde disfonisyona neden olduğu bildirilmiştir.

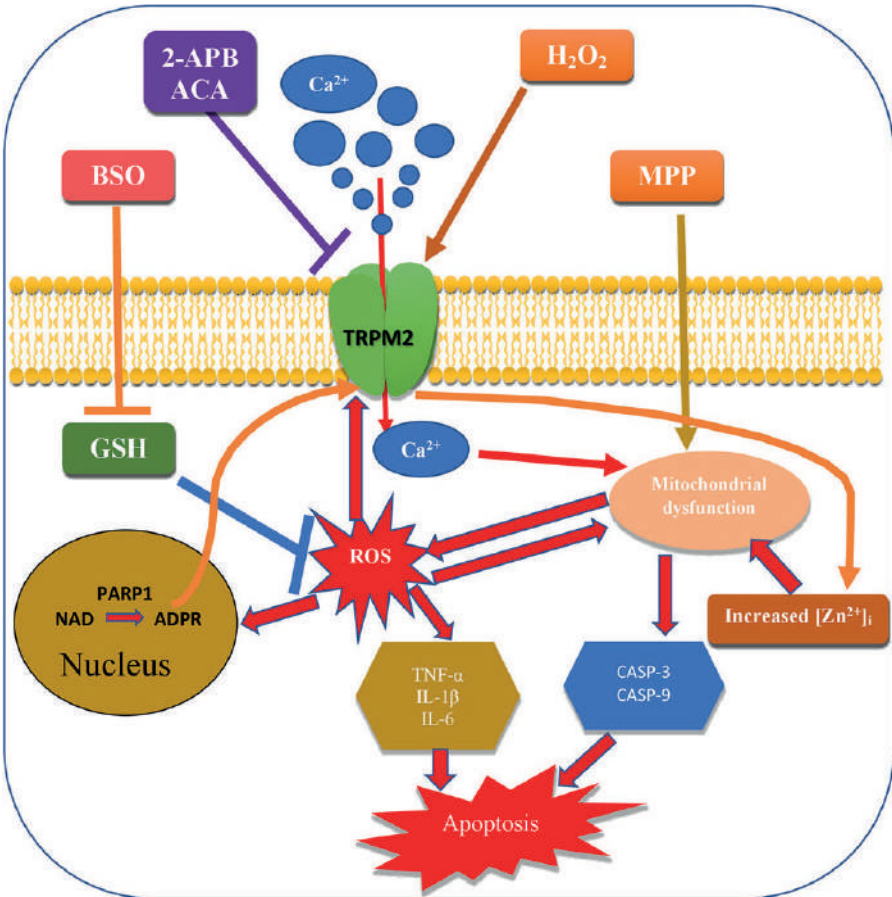
Aminzadeh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada NLRP3 aktivasyonunun altında yatan mekanizmayı ortaya çıkarmayı amaçlamışlardır. Çalışmaya göre sıçanlardan izole edilen mikroglia hücrelerine A β uygulanması sonucu ROT' nin artmasına sebep olmuştur. Bu çalışmaya göre hem mitokondriden üretilen ROT hem de NLRP3 aktivasyonundan sorumlu olan NADPH oksidaz sorumluydu. Ayrıca yüksek miktarda ROT üretimi TRPM2 kanalını aktive eder ki bu da hücre içi Ca⁺² konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır (48).

3.2. Parkinson Hastalığı ve TRPM2 Kanalı

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığında sonra dünyada ikinci sırada görülen nörodejeneratif hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle 65 yaş üstü bireylerde görülen ve orta beyinde bulunan Substantia Nigradaki (SN) dopaminerjik nöron kaybının sonucu olarak ortaya çıkan ve İngiliz Hekim James Parkinson tarafından ilk kez 1817 yılında “Shaking Palsy” (titrek felç) olarak tanımlanan nörodejeneratif bir hastalıktır (49). Dünya çapında 2015 yılında 6,2 milyon görülen vaka sayısı, 2040 yılına kadar 12,9 milyon seviyesine çıkacağı tahmin edilmektedir (50). Hastalık genel olarak hareket bozuklukları ile karakterize edilmektedir. Klinik tanı olarak belirtileri hastadan hastaya değişebilmekle birlikte PH'nin başlıca semptomları arasında; hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), titreme (tremor), kaslarda kasılma (sertlik), denge sorunu (postüral instabilite) gelmektedir. Bazı hastalarda bu semptomlara ilave olarak depresyon ve uyku bozuklukları da izlenebilmektedir (51). Patolojik bulguları arasında ise SN'da dopaminerjik nöron (DN) kaybı ve α -sinüklein plaklarının oluşumudur (52). Maalesef günümüzde hastalığın net bir tanı testi bulunmamaktadır. Alz hastalığına benzer şekilde oksidatif stres Alzheimer hastalığında da önemli bir etkidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferde meydana gelen inflamasyon ve oksidatif stres (OS) artışı PH etiolojisinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (53). SN'daki nöronların mitokondri oranının düşük olması ve miyelin kılıfın ince olması dejenerasyon olasılığını artırmaktadır (54). Bununla birlikte hatalı katlanmış proteinler, mitokondriyal disfonksiyon, nitrik oksit (NO) artışı, inflamasyon ve hücre içi iyon konsantrasyonunun bozulması DN kaybının başlıca nedenleri arasında gösterilmektedir. Hastalığın tedavisinde yaşanan en büyük zorluk, klinik tanının ortaya çıkmasına kadar DN kaybının %70 oranını geçmiş olmasıdır bu durumda hastalığın daha erken safhalarında teşhisine yardımcı olacak yolların ve moleküler mekanizmalarının anlaşılması önemli hale gelmektedir.

PH modeli oluşturmada kullanılan 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP) nörotoksini ile indüklenen primer mikroglia hücrelerinde yapılan bir

çalışmada MPP ve/veya GSH yoksunluğu $[Ca^{+2}]_i$ miktarının arttığı, TRPM2 Kanal agonist/antagonisti kullanarak gruplarda $[Ca^{+2}]_i$ miktarındaki değişim incelendiğinde mikroglia hücrelerinde $[Ca^{+2}]_i$ artışında TRPM2 katyon kanalının önemli bir rolünün olduğu görülmüştür ve mikroglia hücrelerinin artan sitokin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) salınımı bu hücrelerin aktivasyonu için önemli bir belirteç olduğu, ROS artışına bağlı olarak TRPM2 kanal aktivasyonu ve sitokin salınım miktarı ile arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak hücrelerde ekspresyonu bilinen TRPM2 kanalının mikroglia hücre aktivasyonunda önemli rolünün yanı sıra TRPM2 kanalının aşırı aktivasyonun ise bu hücrelerin apoptotik süreçlerinde de önemli rol oynayabileceği gösterilmektedir (55).

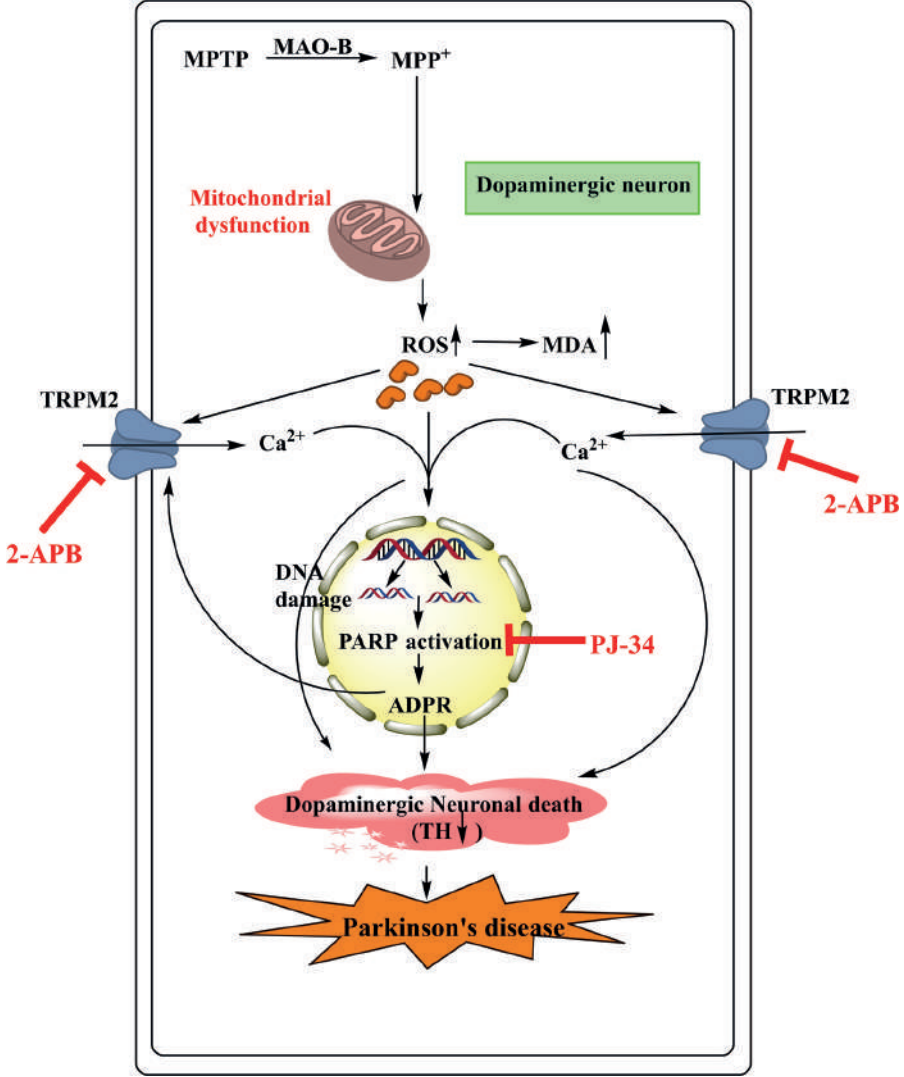


Şekil 6. (55)

C57BL/6 farelerde 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan deneysel Parkinson modelinde Ferreira ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada AG490 nöroprotektif olarak kullanılması sonucunda dopaminerjik nöron kaybını azalttığı, motor davranışları geliştirdiği, mikroglial aktivasyon azalttığı, astrosit reaktivitesi azaltıldığını ve p-GSK-3 β /t-GSK-3 β , p-Akt/t-Akt ve kaspaz-3/ kaspaz-9 oranlarını düzenlediğini TRPM2 kanalı aracılığıyla olduğunu göstermişlerdir (56).

Sun ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ve MPP+ maruziyeti sonucunda oluşturulan Parkinson modelinde TRPM2 farmakolojik olarak inhibisyonu yada siRNA kullanılarak susturulmasıyla apoptozisi engellediği ve sitozile aşırı Ca⁺² girişini önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte burada MPP+ ile indiklenen dopaminerjik nöronal hücre ölümünde TRPM2 kanalının önemli bir fonksiyonu olduğunu göstermişlerdir (57).

Başka bir çalışmada ise sıçanlara bilateral intranigral MPTP uygulanarak oluşturulan PH modelinde oksidatif stresin artmasıyla birlikte lokomotor ve bilişsel eksiklikler gözlemlenmiştir. Ayrıca striatumda ve orta beyinde artan TRPM2 kanal ekspresyonunu da göstermiştir, 2-APB ve PJ-34 uygulanan gruplarda ise lokomotor ve bilişsel seviyelerde bir iyileşmenin olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta PH gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde TRPM2-PARP sinyal yolağını hedefleyen farmakolojik ilaçların geliştirilmesi büyük faydalar sağlayacağını söylemişlerdir (58).



Şekil 7. Vaidya ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın şematik özeti. (58)

3.3. Huntington Hastalığı ve TRPM2 Kanalı

İlk olarak 1872 tarihinde George Huntington tarafından ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir. Huntington hastalığı (HH) dünyada en yaygın monogenik bir hastalıktır. Huntington Hastalığı (HH) otozomal dominant kalıtım gösteren, genellikle kore ile karakterize motor bozuklukların yanında demansa kadar ilerleyebilen davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarla kendini gösteren progresif nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (59). Hastalığın başlangıç aşamasında kognitif etkilenme, henüz koreik hareketler

çok ilerlemeden, yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile ortaya çıkmakta ve klinikte yansması hastada unutkanlık, dikkat eksikliği, kişilik değişiklikleri olarak görülmektedir (60). Günümüzde hastalığı etkin bir biçimde tedavi olmamasına rağmen klinik deneyler ve araştırmalar yapılmaktadır. Yaptığımız literatür araştırmasında huntington hastalığının TRPM2 kanalı ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bu konu üzerinde araştırma yapılması hastalığın tanı ve tedavisi için faydalı olacağını düşünmekteyiz.

3.4. Amiyotrofik lateral skleroz ve TRPM2 Kanalı

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) motor nöronların en sık nörodejeneratif hastalıklarından birisidir (61). ALS serebral korteks, beyin sapı ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize edilebilen ilerleyici bir hastalıktır. ALS'de semptomlar arasında kaslarda güçsüzlük, atrofi, fasikülasyon gibi alt motor nöron bulgularına ek olarak üst motor nöron bulguları olan spastisite, reflekslerde artmış yanıt ve patolojik refleksler de görülebilmektedir (62, 63). Yaptığımız literatür araştırmasında ALS hastalığının TRPM2 kanalı ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bu konu üzerinde araştırma yapılması hastalığın tanı ve tedavisi için faydalı olacağını düşünmekteyiz.

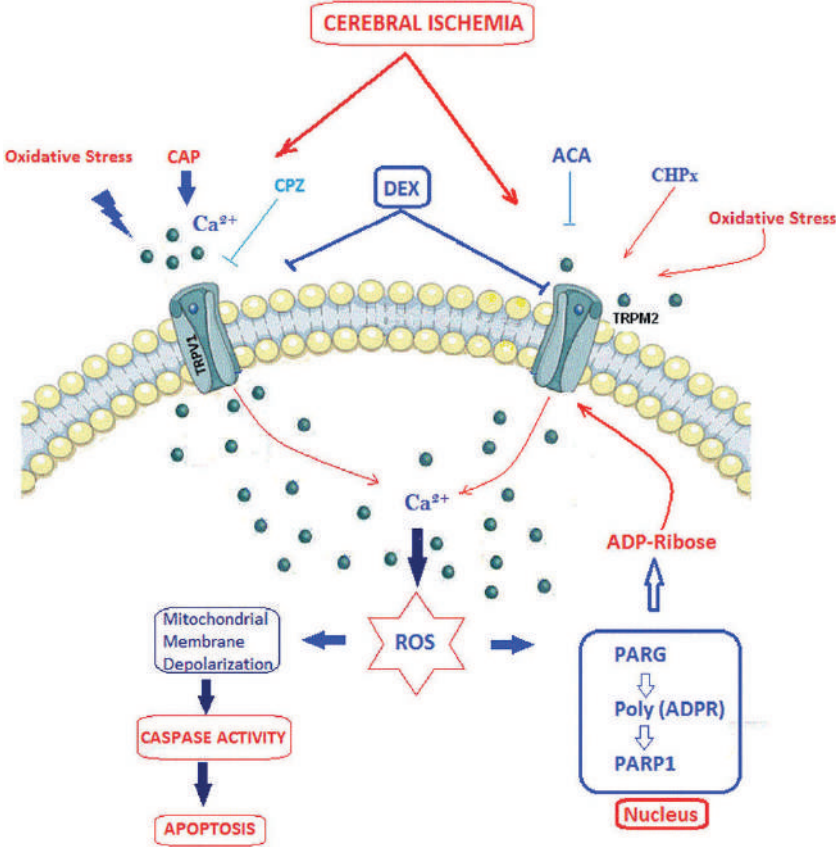
3.3. İskemi ve TRPM2 Kanalı

İskemi, bir dokudaki kan akışının zayıflaması veya tamamen kesilmesi sonucu, dokuya giden oksijen miktarının azalmasına bağlı olarak gelişen doku hasarı olarak tanımlanmaktadır. Bunu takiben kan akışının yeniden sağlanmasına reperfüzyon denmektedir. Dünya genelinde her yıl 10 milyondan fazla insan iskemiyeye maruz kalmaktadır ve birçok mortaliteye sebep olmaktadır. İskeminin yüksek yaygınlık ve mortalite oranına rağmen, altta yatan moleküler mekanizmalar belirsizliğini sürdürmektedir. Dolayısıyla da yetersiz önleyici stratejiler ve etkisiz tedavilerle sonuçlanmaktadır (64). Metabolizma hızı daha yüksek olan ve oksijene daha çok ihtiyaç duyan hücrelerde iskemik hasar görülme ihtimali daha fazladır. Bu nedenle kalp kası hücreleri ve beyin hücrelerinde iskemik hasarın görülme olasılığı diğer hücre ve dokulara kıyasla daha fazladır (65).

Ye ve arkadaşları tarafından yapılan in vivo ne in vitro iskemi modelinde, TRPM2 geninin alındığı durumda Zn^{+2} , CA1 piramidal nöron ölümünde ve postiskemik hafıza bozukluğuna karşı önleyici olduğunu göstermiştir (66). Ayrıca TRPM2 ekspresyonu nöron kültürleri ve beyin hipokampal kesitleri immünoflorasan boyama ile incelenmiştir. Yine çalışmalarında hipokampal kesilerinde tüm hücre patch clamp kayıtları ile ADPR tarafından indüklenen TRPM2 kanalını klotrimazol ile inhibe edildiği gösterilmiştir.

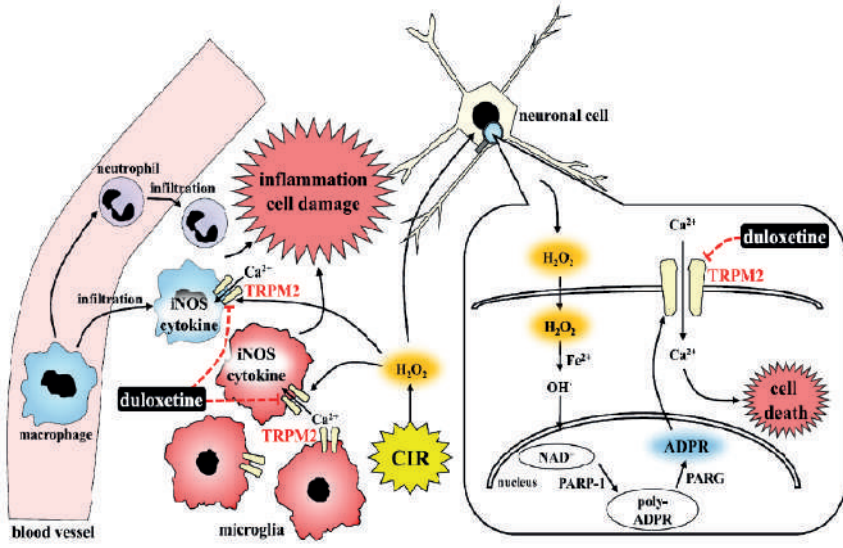
Akut böbrek iskemisi oluşturulan TRPM2 ve TRPM2-KO farelerde yapılan bir çalışmada NADPH oksidaz kompleksinin bir bileşeni olan RAC1'in TRPM2 kanalıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. İskemi ile artan TRPM2 ekspresyonu sonucu RAC1 aktivasyonunu tetiklediğini ve RAC1 inhibisyonunun da ise oksidatif stresi ve iskemik hasarı azalttığı belirtilmiştir (67).

Akpinar ve arkadaşlarının ratlarda hipokampal ve DRG nöronlarında yapmış oldukları bir çalışmada deksmedetomidinin (DEX) serebral iskeminin neden olduğu oksidatif stres ve apoptozu azaltarak TRPM2 ve TRPV1 kanallarının düzenlenmesi yoluyla DEX'in bir antioksidan görevi görebileceğini belirtilmektedir (68). Ayrıca DEX'in mitokondriyal membran potansiyel ve hücre içi reaktif oksijen türlerini, kaspaz 3-9 ve ADPR seviyelerini azalttığını buna karşın hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir.



Şekil 8: Sıçan hipokampal ve DRG nöronlarında cerebral iskeminin oluşturduğu hasara karşı DEX'in TRPM2 ve TRPV1 kanalları aracılığıyla etkisinin moleküler mekanizması (68).

Diğer bir çalışmada ise, TRPM2 ve TRPM2 geni alınmış insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK 293) serebral iskemiye karşı duloksetinin etkisi araştırılmıştır. Duloksetinin TRPM2 aktivasyonu üzerine etkili olduğu belirtilmiştir. Tüm hücre patch clamp kayıtlarında duloksetinin H_2O_2 ile aktif edilen TRPM2 kanal aracılığıyla Ca^{+2} akımlarını azalttığını göstermişlerdir. İlâveten duloksetin uygulanan TRPM2 geni alınmış farelerde ise serebral iskemi hasarın azaltmadığı bu da duloksetinin nöroprotektif etkisini kanıtlamaktadır (69).



Şekil 9: Serebral iskemi- reperfüzyon hasarına karşı duloksetinin TRPM2 inhibisyonu aracılığıyla etki mekanizması (69).

4. Sonuç

Bu derlemede TRPM2 katyon kanalının bazı nörodejeneratif hastalıklar, bozukluklar ile ilişkisi ve bunun arkasındaki moleküler mekanizmaları tartışılmaktadır. TRPM2 katyon kanalı özellikle Ca^{+2} başta olmak üzere Na^{+} , Zn^{+2} gibi iyonlara geçirgen olmasıyla birlikte artan ROT 'in sonucu olarak hücre içi iyon dengesi ve doku hasarı oluşmaktadır. Bu aktiviteler inflamatuvar salınımına, mitokondriyal üretime ve apoptoza yol açmaktadır (70). ROT'ne yanıt olarak hücre içine Ca^{+2} giriş yolunun önemli bir rolü olan TRPM2'nin karakterize edilmesinde beyin ve nörolojik hücrelerin fiziolojisi ve patofizyolojisinde yeni bir bakış açısı kazandıracaktır.

TRPM2 ile ilgili araştırmaların devam etmesi özellikle nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın teşhiş ve tedavisi için umut verici yeni gelişmelere açıktır. Umuyoruz ki TRPM2 ye özgü inhibitörlerin bulunmasıyla önemli bir aşama katedilecektir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett.* 2018;592(5):692–702
2. Hemmati-Dinarvand M, Saedi S, Valilo M, Kalantary-Charvadeh A, Alizadeh Sani M, Kargar R, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease: conflict of oxidant-antioxidant systems. *Neurosci Lett.* 2019;709(134296):1–6.
3. Nilius B. TRP channels in disease. *Biochem Biophys Acta* 2007;1772:805-812.
4. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003;426:517-524.
5. Aarts MM, and Tymianski M. TRPMs and neuronal cell death. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 2005; 451 (1): 243-249.
6. Kolisek M, Beck A, Fleig A, Penner R. Cyclic ADP-ribose and hydrogen peroxide synergize with ADP-ribose in the activation of TRPM2 channels. *Mol Cell.* 2005; 18(1):61-9.
7. Clapham, D.E., L.W. Runnels, and C. Strübing, *The TRP ion channel family*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001. **2**(6): p. 387-396.
8. Zhang, X., et al., *Organellar TRP channels*. *Nature structural & molecular biology*, 2018. **25**(11): p. 1009-1018.
9. Froghi, S., et al., *New Insights on the Role of TRP Channels in Calcium Signalling and Immunomodulation: Review of Pathways and Implications for Clinical Practice*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021. **60**(2): p. 271-292.
10. Zhao, Y., B.M. McVeigh, and V.Y. Moiseenkova-Bell, Structural Pharmacology of TRP Channels. *J Mol Biol*, 2021. **433**(17): p. 166914.
11. Li, H., *TRP channel classification*. *Transient Receptor Potential Canonical Channels and Brain Diseases*, 2017: p. 1-8.
12. Blair, N.T., et al., *Transient Receptor Potential channels (TRP) in GtoPdb v. 2022.1*. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*, 2022. **2022**(1).
13. Hantute-Ghesquier, A., et al., *TRPM family channels in cancer*. *Pharmaceuticals*, 2018. **11**(2): p. 58.
14. Pedersen, S.F., G. Owsianik, and B. Nilius, *TRP channels: an overview*. *Cell calcium*, 2005. **38**(3-4): p. 233-252.
15. Wehage, E., et al., *Activation of the cation channel long transient receptor potential channel 2 (LTRPC2) by hydrogen peroxide: a splice variant reveals a mode of activation independent of ADP-ribose*. *Journal of Biological Chemistry*, 2002. **277**(26): p. 23150-23156.
16. Nazıroğlu, M., *TRPM2 cation channels, oxidative stress and neurological diseases: where are we now?* *Neurochemical research*, 2011. **36**(3): p. 355-366.

17. Vandewauw, I., G. Owsianik, and T. Voets, *Systematic and quantitative mRNA expression analysis of TRP channel genes at the single trigeminal and dorsal root ganglion level in mouse*. BMC neuroscience, 2013. **14**(1): p. 1-7.
18. Nishida, M., et al., *TRP channels: formation of signal complex and regulation of cellular functions*. Nihon Yakurigaku zasshi. Folia Pharmacologica Japonica, 2003. **121**(4): p. 223-232.
19. Cemil Özgül, Mustafa Naziroğlu. Role of TRPM2 cation channels on molecular pathways in neurological cells. J. Exp. Clin. Med., 2010; 27:144-151.
20. Togashi, K., Hara, Y., Tominaga, T., Higashi, T., Konishi, Y., Mori, Y., Tominaga, M., 2006. TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion. EMBO J. 25, 1804-1815.
21. Perraud, A.-L., et al., *Accumulation of free ADP-ribose from mitochondria mediates oxidative stress-induced gating of TRPM2 cation channels*. Journal of Biological Chemistry, 2005. **280**(7): p. 6138-6148.
22. Yuji Hara, Minoru Wakamori, Masakazu Ishii, Emi Maeno, Motohiro Nishida, Takashi Yoshida, Hisanobu Yamada, Shunichi Shimizu, Emiko Mori, Jun Kudoh, Nobuyoshi Shimizu, Hitoshi Kurose, Yasunobu Okada, Keiji Imoto, Yasuo Mori. LTRPC2Ca²⁺-Permeable Channel Activated by Changes in Redox Status Confers Susceptibility to Cell Death. Molecular Cell, 2002. Vol. 9, 163–173.
23. Naziroglu, M. and A. Luckhoff, *A calcium influx pathway regulated separately by oxidative stress and ADP-Ribose in TRPM2 channels: single channel events*. Neurochem Res, 2008. **33**(7): p. 1256-62.
24. Aarts, M.M. and M. Tymianski, *TRPMs and neuronal cell death*. Pflügers Archiv, 2005. **451**(1): p. 243-249.
25. Sita, G., et al., *TRPM2 in the brain: role in health and disease*. Cells, 2018. 7(7): p. 82.
26. Naziroglu, M., *New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose*. Neurochem Res, 2007. **32**(11): p. 1990-2001.
27. Heiner, I., J. Eisfeld, and A. Lückhoff, *Role and regulation of TRP channels in neutrophil granulocytes*. Cell calcium, 2003. **33**(5-6): p. 533-540.
28. Rosenbaum, T., *Activators of TRPM2: Getting it right*. The Journal of General Physiology, 2015. **145**(6): p. 485.
29. Kitti Thiankhaw, Kenneth Chattipakorn, Siriporn C Chattipakorn, Nipon Chattipakorn, Roles of humanin and derivatives on the pathology of neurodegenerative diseases and cognition. BBA - General Subjects, 1866 (2022) 130097.

30. Michael G. Erkkinen, Mee-Ohk Kim, and Michael D. Geschwind, *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Apr 2;10(4):a033118.
31. Brittany N Dugger, Dennis W Dickson. *Pathology of Neurodegenerative Diseases*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017 Jul 5;9(7):a028035.
32. Barry Boland, Wai Haung Yu, Olga Corti, Bertrand Mollereau, Alexandre Henriques, Erwan Bezar, Greg M Pastores, David C Rubinsztein, Ralph A. Nixon, Michael R. Duchen, Giovanna R Mallucci, Guido Kroemer, Beth Levine, Eeva-Liisa Eskelinen, Fanny Mochel, Michael Spedding, Caroline Louis, Olivier R Martin, Mark J Millan. Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of aging. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 September ; 17(9): 660–688. doi:10.1038/nrd.2018.109.
33. Kenan Yildizhan, Ramazan Çinar, Mustafa Naziroğlu. The involvement of TRPM2 on the MPP+-induced oxidative neurotoxicity and apoptosis in hippocampal neurons from neonatal mice: protective role of resveratrol. *Neurological Research*. 2022, Vol. 44, No. 7, 636–644.
34. Yujun Hou, Xiuli Dan, Mansi Babbar, Yong Wei, Steen G. Hasselbalch, Deborah L. Croteau, Vilhelm A. Bohr. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019, volume 15, pages 565–581.
35. Naziroğlu M, Demirdaş A. Psychiatric Disorders and TRP Channels: Focus on Psychotropic Drugs. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(2):248-57.
36. Takada Y, Numata T, and Mori Y. Targeting TRPs in neurodegenerative disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013; 13 (3): 322-334.
37. Ivanka Jimenez, Yolanda Prado, Felipe Marchant, Carolina Otero, Felipe Eltit, Claudio Cabello-Verrugio, Oscar Cerda, Felipe Simon. TRPM Channels in Human Diseases. *Cells*, 2020. 9, 2604
38. Naziroglu M, Oz A, Yildizhan K. Selenium and neurological diseases: Focus on peripheral pain and TRP channels. *Current Neuropharmacology*, 2020, 18, 501-517.
39. Gao, Y., Liao, P. TRPM4 channel and cancer. *Cancer Lett*. 2019, 454, 66–69.
40. Jillian Corinne BELROSE, Michael Frederick JACKSON. TRPM2: a candidate therapeutic target for treating neurological diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* (2018) 39: 722–732.
41. Gatica, S., Villegas, V., Vallejos, A., Olivares, P., Aballai, V., Lagos-Meza, E., Echeverria, C., Cabello-Verrugio, C., Varela, D., Simon, F. TRPM7 mediates kidney injury, endothelial hyperpermeability and mortality during endotoxemia. *Lab. Investig*. 2020, 100, 234–249.

42. Bintener C., Miller O. 2019 Yearbook “Estimating the prevalence of dementia in Europe”: Alzheimer Europe, 2020.
43. Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Salmon, D. P. Alzheimer’s Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc.*, 2017; 23(9-10), 818-831.
44. Singh M., Kaur M., Kukreja H., Chugh R., Silakari O., Singh D., Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013. 70, 165-188.
45. Ramazan Çınar, Mustafa Nazıroğlu. TRPM2 Channel Inhibition Attenuates Amyloid β 42-Induced Apoptosis and Oxidative Stress in the Hippocampus of Mice. *Cellular and Molecular Neurobiology*. Published Online: 15 July 2022.
46. Valeriy G. Ostapchenko, Megan Chen, Monica S. Guzman, Yu-Feng Xie, Natalie Lavine, Jue Fan, Flavio H. Beraldo, Amanda C. Martyn, Jillian C. Belrose, Yasuo Mori, John F. MacDonald, Vania F. Prado, Marco A.M. Prado, Michael F. Jackson. The Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) Channel Contributes to β -Amyloid Oligomer-Related Neurotoxicity and Memory Impairment. *The Journal of Neuroscience*, November 11, 2015 • 35(45):15157–15169.
47. L. Park, G. Wang, J. Moore, H. Girouard, P. Zhou, J. Anrather, C. Iadecola. The key role of transient receptor potential melastatin-2 channels in amyloid- β -induced neurovascular dysfunction. *Nat Commun.* ; 5: 5318.
48. Malihe Aminzadeha, Mehrdad Roghanib, Azadeh Sarfallahc, Gholam Hossein Riazi. TRPM2 dependence of ROS-induced NLRP3 activation in Alzheimer’s disease. *International Immunopharmacology*, 2018. 54 78–85.
49. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020; 36(1): 1-12.
50. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol.* 2018; 75(1): 9-10.
51. Jankovic J. Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(4): 368-76.
52. Massaquoi MS, Liguore WA, Churchill MJ, Moore C, Melrose HL, Meshul CK. Gait Deficits and Loss of Striatal Tyrosine Hydroxylase/Trk-B are Restored Following 7,8-Dihydroxyflavone Treatment in a Progressive MPTP Mouse Model of Parkinson’s Disease. *Neuroscience.* 2020; 433: 53-71.
53. Chung YC, Kim SR, Jin BK. Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative

- stress in an experimental model of Parkinson's disease. *J Immunol.* 2010; 185(2): 1230-7.
54. Reeve AK, Grady JP, Cosgrave EM, Bennison E, Chen C, Hepplewhite PD, Morris CM. Mitochondrial dysfunction within the synapses of substantia nigra neurons in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018; 4: 9.
 55. Kenan Yıldızhan, Mustafa Nazıroğlu. Glutathione Depletion and Parkinsonian Neurotoxin MPP⁺-Induced TRPM2 Channel Activation Play Central Roles in Oxidative Cytotoxicity and Inflammation in Microglia. *Molecular Neurobiology* (2020) 57:3508–3525.
 56. Ana Flávia Fernandes Ferreira, Monique Patricio Singulani, Henning Ulrich, Zhong-Ping Feng, Hong-Shuo Sun, Luiz Roberto Britto. Inhibition of TRPM2 by AG490 Is Neuroprotective in a Parkinson's Disease Animal Model. *Molecular Neurobiology* (2022) 59:1543–1559.
 57. Yuyang Sun, Pramod Sukumaran, Senthil Selvaraj, Nicholas I. Cilz, Anne Schaar, Saobo Lei, Brij B. Singh. TRPM2 promotes neurotoxin MPP⁺/MPTP-induced cell death. *Mol Neurobiol.* 2018 January ; 55(1): 409–420. doi:10.1007/s12035-016-0338-9.
 58. Bhupesh Vaidya, Harpinder Kaur, Pavan Thapak, Shyam Sunder Sharma, Jitendra Narain Singh. Pharmacological Modulation of TRPM2 Channels via PARP Pathway Leads to Neuroprotection in MPTP-induced Parkinson's Disease in Sprague Dawley Rats. *Molecular Neurobiology* 2022 59:1528–1542.
 59. Gillian P. Bates, Ray Dorsey, James F. Gusella, Michael R. Hayden, Chris Kay, Blair R. Leavitt, Martha Nance, Christopher A. Ross, Rachael I. Scahill, Ronald Wetzel, Edward J. Wild, Sarah J. Tabrizi. Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015. volume 1, Article number: 15052.
 60. Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., Solomon, A.C., Whitlock, K.B., Campbell, J.C. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 2011. 25, 1-14.
 61. Tiryaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2014;20:1185-207.
 62. Matthew C Kiernan, Steve Vucic, Benjamin C Cheah, Martin R Turner, Andrew Eisen, Orla Hardiman, James R Burrell, Margaret C Zoing. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942–55.
 63. Stephen A Goutman, Orla Hardiman, Ammar Al-Chalabi, Adriano Chió, Masha G Savelieff, Matthew C Kiernan, Eva L Feldman. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*, 2022. 21: 480–93.

64. Pengyu Zong , Qiaoshan Lin, Jianlin Feng, Lixia Yue, A Systemic Review of the Integral Role of TRPM2 in Ischemic Stroke: From Upstream Risk Factors to Ultimate Neuronal Death. *Cells*, 2022. 11, 491.
65. Theodore Kalogeris, Christopher P. Baines, Maïke Krenz, Ronald J. Korthuis Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol.*, 2017. 7(1): 113–170.
66. M Ye, W Yang, JF Ainscough, X-P Hu, X Li, A Sedo, X-H Zhang, X Zhang, Z Chen, X-M Li, DJ Beech, A Sivaprasadarao, J-H Luo, L-H Jiang. TRPM2 channel deficiency prevents delayed cytosolic Zn²⁺ accumulation and CA1 pyramidal neuronal death after transient global ischemia. *Cell Death and Disease*, 2014. 5, e1541.
67. Guofeng Gao, Weiwei Wang, Raghu K. Tadagavadi, Nicole E. Briley, Michael I. Love, Barbara A. Miller, W. Brian Reeves. TRPM2 mediates ischemic kidney injury and oxidant stress through RAC1. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4989-5001.
68. Hatice Akpınar, Mustafa Nazıroğlu, İshak Suat Övey, Bilal Çiğ, Orhan Akpınar. The neuroprotective action of dexmedetomidine on apoptosis, calcium entry and oxidative stress in cerebral ischemia-induced rats: Contribution of TRPM2 and TRPV1 channels. *Nature/Scientificreports*, 2016. 6:37196.
69. Takahiro Toda, Shinichiro Yamamoto, Noriko Umehara, Yasuo Mori, Minoru Wakamori, Shunichi Shimizu. Protective Effects of Duloxetine against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Transient Receptor Potential Melastatin 2 Inhibitions. *J Pharmacol Exp Ther.*, 2019.368:246–254.
70. Güzel M, Nazıroğlu M, Akpınar O, Çınar R. Interferon gammamediated oxidative stress induces apoptosis, neuroinflammation, zinc ion influx, and TRPM2 channel activation in neuronal cell line: modulator role of curcumin. *Inflammation*, 2021. 44(5):1878–1894.

Endodontide Trombositten Zengin Fibrin Kullanımı

Hulde Korucu¹

Zeliha Uğur Aydın²

Özet

Diş hekimliği uygulamalarında rejeneratif tedavi, hastalık veya travma sonucu değişen ağız dokularının düzenlenmesini ve rejenerasyonunu içermektedir. Çeşitli dokulardan köken alan ve sement, dentin, kemik gibi mineralize dokuları içeren kompleks anatomi aynı zamanda çeşitli hücre topluluklarını barındırmaktadır. Geçmişte bu hücre topluluklarının rejenerasyonu için çeşitli biyomateryallerin kullanımı test edilmiştir. Bunlar arasında bariyer membranlar, morfogenetik proteinler ve insan/hayvan/sentetik kaynaklı çeşitli kemik aşılama materyalleri yer almaktadır. Bazı araştırmacılar bu materyallerin kullanımını tamamen bırakarak hastanın kendi periferik kanından elde edilen üç boyutlu yapı iskelelerinin kullanımını önermiştir. Böylelikle önce antikoagülan kullanılan plazmalar ardından ise antikoagülan kullanılmayan fibrinin yapı iskelesi olarak kullanımı ortaya çıkmıştır. Trombositler kanama sırasında koagülasyon sağlamakta ve kan kaybını önlemektedir. Kolay bulunabilirlikleri ve içerdikleri büyüme faktörleri sebebiyle trombositler birçok tıp uygulamasında ve diş hekimliğinde rejeneratif tedavide popülerlik kazanmıştır. Periodontoloji, ağız diş çene hastalıkları ve cerrahisi, endodonti, çocuk diş hekimliği PRF'nin diş hekimliğindeki temel kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Periodontolojideki ana kullanımlarından biri periodontal kemik içi defektlerin rejenerasyonudur. Çekim soketlerine yerleştirilmesi, sinüs ogmentasyonlarında, tümör çıkarılmasını takiben operasyon bölgesinin doldurulması ve osteomyelit enfeksiyonlarında kullanımı cerrahideki ana alanlarındandır. PRF'nin endodontide ana kullanımını rejeneratif prosedürler oluşturmaktadır. Sığır trombini ve ekstrensek antikoagülanlar gibi ek

1 Arş. Gör. Dt., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, korucu.hulde@gmail.com, 0000-0002-7389-9470

2 Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, zlhugur@gmail.com, 0000-0002-1773-9114

faktörlerle aktivasyon gerektirmediğinden PRF'nin hazırlanması oldukça basit olup hazırlama süresi ve hazırlama maliyeti önemli ölçüde düşüktür. Diyabetik, antikoagülan kullanan, malign tümörü olan, bifosfonat kullanan veya sigara içen hastalarda PRF kullanımında kısıtlama bulunmamaktadır. PRF'nin rejenerasyon kapasitesini artırdığı, kemik boyut ve konturlarını düzenleyebildiği ve enfeksiyonu azaltabildiği belirtilmektedir. Kullanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması ve otolog karakteri birleştiğinde; diş hekimliğinde çeşitli prosedürlerde daha fazla araştırılmaya değer ideal bir biyomateryal haline gelmektedir.

1. Giriş

Diş hekimliği uygulamalarında rejeneratif tedavi, hastalık veya travma sonucu değişen ağız dokularının düzenlenmesini ve rejenerasyonunu içermektedir. Ağız dokularının karmaşık doğası rejeneratif uygulamalarını zorlaştırmaktadır [1]. Çeşitli dokulardan köken alan ve sement, dentin, kemik gibi mineralize dokuları içeren kompleks anatomi aynı zamanda çeşitli hücre topluluklarını barındırmaktadır. Bu hücre toplulukları farklı şekillerde organize edilmiş hücre dışı matrikslerde yer almaktadır. Geçmişte bu hücre topluluklarının rejenerasyonu için çeşitli biyomateryallerin kullanımı test edilmiştir. Bunlar arasında bariyer membranlar, morfogenetik proteinler ve insan/hayvan/sentetik kaynaklı çeşitli kemik aşılama materyalleri yer almaktadır [2]. Bazı araştırmacılar bu materyallerin kullanımını tamamen bırakarak hastanın kendi periferik kanından elde edilen üç boyutlu yapı iskelelerinin kullanımını önermiştir. Böylelikle önce antikoagülan kullanılan plazmalar ardından ise antikoagülan kullanılmayan fibrin yapılarının yapı iskelesi olarak kullanımı ortaya çıkmıştır [3].

İlk kan alımı sırasında antikoagülan eklenmesini gerektiren trombositten zengin plazmadan (Platelet Rich Plasma (PRP)) farklı olarak trombositten zengin fibrin (Platelet Rich Fibrin (PRF)) antikoagülan eklenmeden elde edilmektedir. Bu sebeple PRF tamamen otolog bir yapı olarak kabul edilmektedir. Bu fibrin matriks, trombosit ve lökositlerin yanı sıra çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri içermektedir [4]. Pıhtılaşma kaskadının son aşamasında oluşan fibrin, trombosit kökenli sitokinler ile birleştiğinde PRF'yi hasarlı bölgelerde yüksek oranda biyouyumlu bir matriks haline getirmektedir [5]. İçerdiği büyüme faktörleri osteoblastların, endotel hücrelerinin, kondrositlerin ve çeşitli fibroblast kaynaklarının proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmektedir [6, 7].

2. Trombositten Zengin Fibrinin Kısa Tarihiçesi

Pıhtılaşma sürecinin ilk matriksi olan fibrin iyileşme için gerekli ana unsuru oluşturmaktadır, bu sebeple fibrin günümüzde hala kullanılan bir adjuvan konumundadır [8]. PRF teknolojisinin tarihi yaklaşık 60 yıl önce geliştirilmiş fibrin yapıştırıcılara dayanmaktadır [9]. Yara iyileşmesini artırmak ve kanama kontrolü sağlamak için duyulan ihtiyaç fibrin yapıştırıcıların geliştirilmesini ve bu fibrin yapıştırıcıların büyüme faktörleriyle birlikte plazma solüsyonlarında toplanmasını teşvik etmektedir [10, 11]. Üretilen birincil trombosit preparatları böylece PRP olarak adlandırılmıştır [12].

PRP'nin sıvı doğası ve diğer biyomateryallerle kombine kullanımının gerekliliği kullanımını zorlaştırmış ve potansiyel uygulama alanlarını azaltmıştır. Bu sınırlamalar % 100 otolog kaynaklardan üretilen ve pıhtılaşma elemanlarıyla birleştirilerek PRF olarak adlandırılan ikinci nesil trombosit konsantrasyonlarının ortaya çıkmasına yol açmıştır [13-15]. PRF hücre adezyonunu, proliferasyonunu, migrasyonunu artırmaktan sorumlu faktörleri ve yara iyileşmesini başlatmak için büyüme faktörlerini salgılayan trombositlerden oluşmaktadır [16-18]. İlk üretilen otolog preparatlar trombosit-fibrinogen-trombin karışımları olarak adlandırılmış olup tıbbın farklı alanlarında kullanılmıştır [19, 20].

3. Trombosit Konsantrasyonları

Trombositler kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositler tarafından üretilen, kanda bulunan en küçük hücrelerdir. Büyüklükleri 1-3 mikron arasında değişmekte olup sağlıklı bir erişkinin kanında mm³ te ortalama 150.000 ile 400.000 arasında bulunmaktadır. Yaşam süreleri 7-10 gün arasında değişmektedir [21]. Trombositler kanama sırasında koagülasyon sağlamakta ve kan kaybını önlemektedir; böylece trombosit sayısı düşük bireylerde kanama eğiliminde artış, fazla olan bireylerde ise tromboz görülme ihtimali yükselmektedir. Fonksiyonlarını yapılarında bulunan salgı granülleri ile gerçekleştirmektedir. Bu salgı granülleri içerisinde koagülasyon faktörleri ve çeşitli büyüme faktörleri bulunmaktadır [22]. Kolay bulunabilirlikleri ve içerdikleri büyüme faktörleri sebebiyle trombositler birçok tıp uygulamasında ve diş hekimliğinde rejeneratif tedavide popülerlik kazanmıştır [23].

3.1. Birinci Kuşak Trombosit Konsantrasyonları

3.1.1. Trombositten Zengin Plazma

PRP, kandan elde edilen ve başlangıçtan daha yüksek trombosit konsantrasyonu (%338) içeren otojen plazma olarak tanımlanmaktadır [24].

Yüksek seviyede büyüme faktörü, pıhtılaşma faktörü ve trombosit içeren PRP yara iyileşmesi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. PRP içeriğindeki trombositlerden salınan büyüme faktörleri yerel epitelyal ve mezenkimal hücrelere matris sentezi için sinyal vermektedir. Otolog kandaki büyüme faktörleri ilgili bölgelere iletildikleri için PRP kollajen matris sentezinin yanında kemik birikimi ve rejenerasyonunda da rol almaktadır [25].

PRP antikoagülan (sitrata-fosfat-dekstroza solüsyonu) içeren steril bir santrifüj tüpüne 450 mL kan alınarak elde edilmektedir. Alınan kan örneği kullanılan cihaza göre değişen belirli bir rpm'de santrifüj edilmektedir. Santrifüj aşamasından sonra iki katmana ayrılmaktadır: ilk katman; trombositten fakir plazma (PPP) ve ikinci katman; kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositleri içeren buffy coat. Buffy coat'u PRP'ye ve artık kırmızı kan hücrelerine ayırmak için ikinci bir santrifüj işlemi uygulanmaktadır. İkinci santrifüj işleminden sonra elde edilen PRP istenen bölgeye enjekte edilebilmektedir [26].

3.1.2. Saf Trombositten Zengin Plazma

Saf trombositten zengin plazma ilk olarak klasik trombosit ünitelerine tamamlayıcı bir uygulama olarak topikal kullanım için geliştirilmiştir. Bu plazma tipinin ilk uygulamaları çene yüz cerrahisinde bildirilmiştir [27]. Kanı trombositler, lökositler ve eritrositler gibi farklı bileşenlere ayıran ve daha sonra kullanılacak ve hastaya yeniden uygulanabilecek hücre ayırıcı gerektiren yöntem plazmaferez adı verilmektedir. Plazmaferez topikal kullanım için trombosit konsantreleri üretebilen bir yöntem olarak tanımlanmaktadır [28].

3.1.3. Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma

Bir transfüzyon laboratuvarına gerek kalmadan trombosit konsantrelerinin günlük pratiğe dahil edilmeleri amacıyla alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Başlangıçta toplanan ürün plazmaferez yardımı olmadan ortadan kaldırılması güç olan yüksek miktarda lökositte sahipti; bu sebeple L-PRP olarak adlandırılmıştır. [28].

3.2. İkinci Nesil Trombosit Konsantrasyonları

3.2.1. Trombositten Zengin Fibrin

PRF, PRP'ye yeni bir alternatif olarak 2000 yılında Choukron [29] tarafından tanıtılmıştır. PRF çene-yüz cerrahi prosedürlerinde kullanılmak üzere geliştirilen bir biyomateryal olarak tanımlanmaktadır. PRF uygulaması PRP uygulamasından farklı olarak herhangi bir antikoagülan

kullanımı gerektirmemektedir. Yalnızca santrifüj edilen otolog kandan elde edilmektedir [29].

Fibrin molekülü pıhtılaşma kaskatında hayati öneme sahip bir molekül olarak bilinmektedir. Bu molekül trombositlerin alfa granüllerinde ve plazmada bulunmaktadır [30]. Pıhtılaşma sürecinde iki trombosit kümesinin stabilizasyonunu sağlayan bir biyolojik yapıştırıcı olarak görev almaktadır. Yaralı dokuya ilk ulaşan fibrin ağıdır. PRF'nin rejenerasyon kapasitesi çeşitli sitokinleri ve büyüme faktörlerini aynı anda taşıyabilen üç boyutlu fibrin matriksinden kaynaklanmaktadır. Bu rejenerasyon kapasitesi sebebiyle PRF'nin kullanımı yaygınlaşmıştır [31].

Chouckroun ve arkadaşlarına göre [32] intravenöz kan antikoagülan ajan ilave edilmeden 10 mL'lik steril tüplere alınarak 3000 rpm'de 10 dk santrifüjlenmektedir. Antikoagülan içermediğinden kan cam tüple temas ettiği anda pıhtılaşma süreci başlamaktadır. Prosedür sonunda üç katman elde edilmektedir: alt katman, kırmızı kan hücreleri katmanı; orta katman, fibrin pıhtı tabakası (PRF) ve üst katman, serum katmanı (PPP). Kullanılan santrifüj tüplerine çeşitli ajanlar ilave edilerek veya formu değiştirilerek PRF çeşitleri elde edilmektedir [29].

3.2.2. Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin

O'Connell [33] cam tüp içerisindeki kanın silika partikülleri ile aktive olup sağlığa zararları bulunabileceğini öne sürmüştür. Bu zararlar silikanın buffy coat, fibrin ve plazmada asılı kalabilme ihtimalinden kaynaklanmaktadır. Silika partiküllerinin bu katmanlar ile hastaya geçmesi söz konusu olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle titanyum tüpler cam tüplerdeki silika partiküllerinin yan etkilerinden sakınmak üzere tercih edilmişlerdir [34].

T-PRF geleneksel PRF prosedürüne benzer şekilde hazırlanmaktadır. Fibrin pıhtı titanyum tüp içerisinde oluşmaktadır. Elde edilen fibrin geleneksel PRF'ye kıyasla daha belirgin, daha sıkı bir ağ yapısına sahip ve daha kalın olup dokuda daha uzun sürede rezorbe olabilmektedir [32, 35].

3.2.3. Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin

Kullanım konsepti PRF'ye benzemekle birlikte I-PRF bir enjeksiyon formudur. I-PRF tek başına veya çeşitli greft materyalleriyle birlikte karıştırılarak kullanılabilir. PRF'de olduğu gibi I-PRF üretmek için de hiçbir katkı maddesi gerekmemektedir [36]. I-PRF, fibrin varlığı nedeniyle küçük bir pıhtı oluşturmaktadır ve bu pıhtılar, dinamik jel içeren hücreler gibi davranarak ek büyüme faktörleri salgılamaktadır. I-PRF'nin kök hücreler ve endotel hücreleri içerdiğine de inanılmaktadır [37].

3.2.4. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin

Choukroun [29] tarafından Fransa'da geliştirilmiştir. Venöz kan cam tüplere alındıktan sonra düşük hızda santrifüjlenmektedir. Antikoagülanların yokluğu sebebiyle trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu anlık olmaktadır [38]. Üretilen L-PRF oral, çene yüz cerrahisi, KBB ve plastik cerrahide çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmıştır [39, 40]. L-PRF uygulama sonrası kademeli olarak çözünebilmektedir. Üç boyutlu fibrin ağı yavaşça yeniden şekillenme eğilimine sahiptir [41].

3.2.5. Konsantre Büyüme Faktörü

2006 yılında Sacco [42] tarafından en yeni trombosit konsantrasyonu olarak tanıtılmıştır. PRF üretmek için kullanılan tekniğe benzer bir teknikle fakat farklı bir santrifüj hızında üretilmektedir. CGF, PRF ile kıyaslandığında daha yoğun bir büyüme faktörü-fibrin matriksi içermektedir. CGF, büyüme faktörlerinin birbirine yakından bağlı olduğu üç boyutlu bir fibrin ağına sahiptir. Bu da yara iyileşmesine yardımcı olan büyüme faktörlerinin daha da yavaş salınımını sağlamaktadır [43].

4. PRF Etki Mekanizması

Lökositler, sitokinler ve trombospondin gibi glikoproteinlerden oluşmuş fibrin kompleksinden köken alan PRF'nin bağışıklık yanıtı, anjiogenez, sert doku proliferasyonu ve mezenkimal kök hücreler üzerinde düzenleyici etkisi bulunmaktadır [44]. Lökosit ve trombosit sitokinleri PRF'nin yara iyileştirme kapasitesinde önemli bir rol oynamasına karşın terapötik potansiyelden asıl sorumlu yapının bu elemanları destekleyen fibrin matriksi olduğu öne sürülmektedir. Doku rejenerasyonun anahtarı anjiyojenik kapasiteye, bağışıklık sistemi kontrolüne, dolaşımdaki kök hücrelerin migrasyonuna ve epitel dokunun yara iyileştirme potansiyelinde yatmaktadır [45].

PRF bağışıklık yanıtı üzerine etkisini fibrin aracılı göstermektedir. Fibrinojen adezyonuna ve nötrofil göçüne fibrin yardımcı olmaktadır. Fibrin, endotelial hücrelerde CD11c/CD18 reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak etki etmektedir [46]. Makrofajlar tarafından gerçekleştirilen yara kolonizasyonu fibrin ve fibronektin tarafından modüle edilmektedir. Anjiogenez üzerindeki etkisini; fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve anjiopoietininin yavaş salınımı ile göstermektedir [47]. Fibrin, endotel hücrelerinin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasını uyarmaktadır [48]. Kemik morfojenik proteini için bir iskele görevi gören fibrin, matriksinden sürekli salınım ile kemik proliferasyonunu indüklemekte

ve sert doku oluşumu üzerine etki etmektedir. Mezenkimal kök hücreler üzerindeki etkisini ise farklılaşmamış mezenkimal hücreler için bir yapı iskelesi görevi görerek göstermekte ve bu durum doku rejenerasyonu için zorunlu olan farklılaşmayı desteklemektedir [49].

5. Diş Hekimliğinde PRF Kullanımı

Periodontoloji, ağız diş çene hastalıkları ve cerrahisi, endodonti, çocuk diş hekimliği PRF'nin diş hekimliğindeki temel kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Periodontolojideki ana kullanımlarından biri periodontal kemik içi defektlerin rejenerasyonudur. 11 randomize klinik çalışma kemik içi defekt onarımı için PRF kullanımı bildirmektedir [50]. Çalışmaların çoğunda PRF kullanımı açık flep debridmanı ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaların sonucu PRF'nin standart tedavilerle kombine kullanımının defektlerin onarımında etkili bulunduğunu göstermektedir. Aynı zamanda PRF furkasyon defektlerinde ve diş eti çekilmelerinde de kullanılmaktadır. Çalışmalar furkasyon defektleri ve diş eti çekilmelerinde PRF kullanımının doku onarım potansiyelini artırdığını göstermektedir [38].

Çekim soketlerine yerleştirilmesi, sinüs augmentasyonlarında, tümör çıkarılmasını takiben operasyon bölgesinin doldurulması ve osteomyelit enfeksiyonlarında kullanımı cerrahideki ana alanlarından biridir. Diş çekimini takiben alveolar kemiğin boyutsal değişimini yönetmek amacıyla PRF kullanımı popülerite kazanmaktadır. Çekim sonrası periodontal bağ dokusunun yokluğuna bağlı olarak kan akımının azalması kemik turnoverında değişikliğe ve boyutsal değişime neden olmaktadır [51]. 23 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada doğal iyileşme sürecine bırakılan soketler ve PRF doldurulmuş soketler karşılaştırılmış; PRF'nin implant yerleştirme öncesi boyutsal değişiklikleri azalttığı bildirilmiştir [52]. Doğal iyileşmeye kıyasla osteomyelit vakalarında PRF kullanımından sonra enfeksiyon oranları azalmaktadır. Sınırlı çalışmaya rağmen PRF kullanımı kemik yenilenmesinin artırmakta; kemik kalitesi ve yoğunluğunu korumakta ve enfeksiyonu azaltmaktadır. Boşlukları doldurmak ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmak için immedat implant yerleştirme prosedürlerinde de kullanılmaktadır. Operasyon süresini ve maliyetini de azalttığı göz önünde bulundurularak PRF çekim sonrası ideal bir malzeme görevi görmektedir [53].

6. Endodontide PRF Kullanımı

PRF'nin endodontide ana kullanımını rejeneratif prosedürler oluşturmaktadır. Dünya nüfusunun büyük çoğunluğunda diş çürüğü yaygındır ve pulpitler dahil birçok durum endodontik müdahale

gerektirmektedir. Bununla birlikte özellikle çocuk popülasyonunda yaygın olan dental travmalar pulpal doku hasarına neden olmaktadır. Bu tür açık apekse sahip dişler için tedavi seçenekleri sınırlıdır ve dişlerin hayatta kalma sürelerinin uzatılması amaçlanmaktadır [54]. Revaskülarizasyon yönteminin açığa çıkmasıyla dişin ağız içinde kalabilme şansı artmakta ve kökün fizyolojik olarak kapanması mümkün olabilmektedir [24].

Geleneksel olarak revaskülarizasyon kök kanal boşluğuna kan pıhtısının gelmesiyle başlayan bir süreçtir. Kan pıhtısı bölgeye farklılaşmamış hücreleri ve büyüme faktörlerini çekmektedir [55]. Oysa otolog bir yapı iskelesi olan PRF; büyüme faktörleri açısından zengindir, hücresel proliferasyonu ve farklılaşmayı artırmaktadır. Doku büyümesi için bir matriks görevi görmektedir ve bu matriks absorbe edilirken kademeli salınan büyüme faktörleri sebebiyle istikrarlı bir iyileşme görülmektedir. Nekrotik pulpa ve açık apekse sahip bir dişte PRF kullanımını takiben dentin duvarlarında progresif kalınlaşma, kökün uzayıp apikalinin kapanması ve periapikal lezyonda gerileme bildirilmiştir [56].

PRF'nin membran, MTA'nın apikal bariyer olarak kullanıldığı vakalarda apeksifikasyon ve başarılı bir iyileşme bildirilmektedir [57]. Genç daimi dişlerde RPF ile yapılan pulpotomi vakalarında olumlu sonuçlar mevcuttur [58]. PRF zamana bağlı olarak dental pulpa hücrelerinin proliferasyonunu, osteoprotegerin ekspresyonunu artırmakta ve alkalen fosfataz aktivasyonunu upregüle etmektedir [59].

Literatürdeki bir olgu sunumuna göre periapikal apsesi bulunan avülse bir diş kanalına şekillendirmenin ardından takip seansına dek üçlü antibiyotik patı yerleştirilmiştir. Ardından antibiyotikli pat kök kanallarından uzaklaştırılıp kök kanalı irrije edildikten sonra revaskülarizasyon uygulanmış ve PRF hazırlanarak kanala yerleştirilmiştir. Yerleştirilen PRF'nin üzeri kalsiyum silikat esaslı siman ve cam iyonomer siman ile kapatılmıştır. 6 aylık takip sonucunda PRF'nin apeksin kapanmasına ve radiküler dentinin onarılıp kalınlaşmasına yardımcı olduğu bildirilmektedir [60].

Travma geçmişine sahip nekrotik pulpalı gelişimini tamamlamamış dişlerin kalsifik bir bariyer oluşturan kalsiyum hidroksit ile tedavi edildiği vakalarda kök kırığı riskini önlemek amaçlı PRF kullanımı önerilmiştir [61].

7. PRF'nin Avantajları

Sıgır trombini ve ekstrensek antikoagülanlar gibi ek faktörlerle aktivasyon gerektirmediğinden PRF'nin hazırlanması oldukça basit olup hazırlama süresi ve hazırlama maliyeti önemli ölçüde düşüktür. Diyabetik, antikoagülan

kullanan, malign tümörü olan, bifosfonat kullanan veya sigara içen hastalarda PRF kullanımında kısıtlama bulunmamaktadır [38].

PRF, PRP'den daha yavaş çözüldüğü için doğal kan pıhtısına benzer katı bir fibrin matrisi oluşturmaktadır. PRP'nin büyüme faktörlerinin çoğunu ilk gün içerisinde saldığı bilinmektedir. PRF lifli yapısı sebebiyle üç boyutlu fibrin yapı iskelesinde hücre migrasyonu için gerekli olan sitokin ve büyüme faktörlerini tutabilmektedir. Yapıda tutulan sitokinler, büyüme faktörleri ve trombositler PRP'nin aksine PRF'de 10 günlük bir süre boyunca yavaşça salınmaktadır. Bu sebeple PRF iskelesine göç eden hücreler büyüme periyodları boyunca fibrin ve büyüme faktörlerinin devamlı salındığı bir ortamda bulunmaktadır [62].

8. PRF Uygulama Önerileri

Özet rejeneratif prosedürü aşağıda belirtilmiştir [63].

İlk Seans:

- Vazokonstrüktörlü anestezi yapılır, rubber dam izolasyonu sağlanır.
- Çalışma boyu belirlenir (radyografik apekten 1 mm kısa).
- Mekanik preparasyon yapılmaz.
- % 1,5 NaOCl; 20 mL/kanal/5 dk ardından salin 20 mL/kanal/5 dk ardından %17 EDTA 20 mL/kanal/5 dk irrigasyon yapılır.
- Kanal paper point ile kurulanır.
- Pulpa odasına renklenmeyi önlemek amacıyla dentin bonding ajan uygulanır.
- Üçlü antibiyotik patı veya kalsiyum hidroksit yerleştirilir (3-4 hafta).
- Geçici dolgu ile kapatılır.

İkinci Seans:

- Semptomlar geçmediyse ilk seans uygulamaları tekrarlanır.
- Vazokonstrüktörsüz anestezi yapılır (% 3 mepivakain).
- Rubber dam izolasyonu sağlanır.
- Üçlü antibiyotik patı/kalsiyum hidroksit uzaklaştırılır (%17 EDTA 30 mL/kanal/5 dk, salin 5 mL/kanal/1 dk).
- Kanal paper point ile kurutulur.
- PRF iki steril spanç arasına sıkıştırılır ve rulo haline getirilerek kanala yerleştirilir.

- PRF üzerine rezorbe olabilen bariyer uygulanır.
- Koronale 3 mm kalınlıkta kalsiyum silikat esaslı siman uygulanır.
- Cam iyonomer veya kompozit ile kalıcı restorasyon yapılır.

10. Sonuç

Literatür taraması sonucu elde edilen bilgiler PRF'nin diş hekimliğinde ve endodontide çeşitli klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir. Rejeneratif prosedürler halen birçok klinisyen için yabancı olsa da kullanımını destekleyen çalışmalar yıllar içerisinde artış göstermektedir. PRF'nin rejenerasyon kapasitesini artırdığı, kemik boyut ve konturlarını düzenleyebildiği ve enfeksiyonu azaltabildiği belirtilmektedir. Kullanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması ve olog karakteri birleştiğinde; diş hekimliğinde çeşitli prosedürlerde daha fazla araştırılmaya değer ideal bir biyomateryal haline gelmektedir.

Kaynakça

1. Kim, S.G., et al., *Regenerative endodontics: a comprehensive review*. Int Endod J, 2018. 51(12): p. 1367-1388.
2. Siddiqui, Z., et al., *Cells and material-based strategies for regenerative endodontics*. Bioact Mater, 2022. 14: p. 234-249.
3. Delaini, F, A. Poggi, and M.B. Donati, *Enhanced affinity for arachidonic acid in platelet-rich plasma from rats with Adriamycin-induced nephrotic syndrome*. Thromb Haemost, 1982. 48(3): p. 260-2.
4. Ulusoy, A.T., et al., *Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial*. J Endod, 2019. 45(5): p. 560-566.
5. Cai, Y.Z., C. Zhang, and X.J. Lin, *Efficacy of platelet-rich plasma in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis*. J Shoulder Elbow Surg, 2015. 24(12): p. 1852-9.
6. Meheux, C.J., et al., *Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review*. Arthroscopy, 2016. 32(3): p. 495-505.
7. Singh, B. and L.J. Goldberg, *Autologous Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Pattern Hair Loss*. Am J Clin Dermatol, 2016. 17(4): p. 359-67.
8. Gible, J.W. and P.M. Ness, *Fibrin glue: the perfect operative sealant?* Transfusion, 1990. 30(8): p. 741-7.
9. Matras, H., *[Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]*. Osterr Z Stomatol, 1970. 67(9): p. 338-59.
10. Anfossi, G., et al., *Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1989. 36(1): p. 1-7.
11. Fijnheer, R., et al., *Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods*. Transfusion, 1990. 30(7): p. 634-8.
12. Kingsley, C.S., *Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma*. Nature, 1954. 173(4407): p. 723-4.
13. Dohan Ehrenfest, D.M., et al., *Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane*. J Periodontol, 2010. 81(4): p. 546-55.
14. Anitua, E., *Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1999. 14(4): p. 529-35.

15. Anitua, E., et al., *Implementation of a more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration*. Platelets, 2016. 27(5): p. 459-66.
16. Whitman, D.H., R.L. Berry, and D.M. Green, *Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery*. J Oral Maxillofac Surg, 1997. 55(11): p. 1294-9.
17. Marx, R.E., *Platelet-rich plasma: evidence to support its use*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. 62(4): p. 489-96.
18. Marx, R.E., et al., *Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998. 85(6): p. 638-46.
19. Rosenthal, A.R., et al., *Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds*. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol, 1978. 207(2): p. 111-5.
20. Rosenthal, A.R., et al., *Use of a platelet-fibrinogen-thrombin mixture as a corneal adhesive: experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit*. Invest Ophthalmol, 1975. 14(11): p. 872-5.
21. Smyth, S.S., et al., *Platelet functions beyond hemostasis*. J Thromb Haemost, 2009. 7(11): p. 1759-66.
22. Wachowicz, B., et al., *The physiology of blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis*. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2016. 76(4): p. 269-281.
23. Feigin, K. and B. Shope, *Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature*. J Vet Dent, 2019. 36(2): p. 109-123.
24. Pietruszka, P., et al., *PRP and PRF-Subgroups and Divisions When Used in Dentistry*. J Pers Med, 2021. 11(10).
25. Eren, G., et al., *Cytokine (interleukin-1beta) and MMP levels in gingival crevicular fluid after use of platelet-rich fibrin or connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions*. J Periodontal Res, 2016. 51(4): p. 481-8.
26. Everts, P., et al., *Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020*. Int J Mol Sci, 2020. 21(20).
27. Collins, T., D. Alexander, and B. Barkatali, *Platelet-rich plasma: a narrative review*. EFORT Open Rev, 2021. 6(4): p. 225-235.
28. Dohan Ehrenfest, D.M., L. Rasmusson, and T. Albrektsson, *Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)*. Trends Biotechnol, 2009. 27(3): p. 158-67.

29. Choukroun, J., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 101(3): p. e56-60.
30. Farmani, A.R., et al., *Application of Platelet Rich Fibrin in Tissue Engineering: Focus on Bone Regeneration*. Platelets, 2021. 32(2): p. 183-188.
31. Kobayashi, E., et al., *Comparative release of growth factors from PRP, PRF and advanced-PRF*. Clin Oral Investig, 2016. 20(9): p. 2353-2360.
32. Dohan, D.M., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 101(3): p. e51-5.
33. O'Connell, S.M., *Safety issues associated with platelet-rich fibrin method*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007. 103(5): p. 587; author reply 587-93.
34. Dohan, D.M., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 101(3): p. e37-44.
35. Dohan, D.M., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 101(3): p. e45-50.
36. Shashank, B. and M. Bhushan, *Injectable Platelet-Rich Fibrin (PRF): The newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series*. J Cosmet Dermatol, 2021. 20(5): p. 1421-1426.
37. Farshidfar, N., et al., *The feasibility of injectable PRF (I-PRF) for bone tissue engineering and its application in oral and maxillofacial reconstruction: From bench to chairside*. Biomater Adv, 2022. 134: p. 112557.
38. Miron, R.J., et al., *Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review*. Clin Oral Investig, 2017. 21(6): p. 1913-1927.
39. Tiple, C., et al., *Plasma-Rich Fibrin-Regenerative Material in Tympanic Membrane Surgery*. Medicina (Kaunas), 2023. 59(7).
40. Cieslik-Bielecka, A., et al., *L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds*. Curr Pharm Biotechnol, 2012. 13(7): p. 1266-77.
41. Pitzurra, L., et al., *Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments*. J Periodontal Res, 2020. 55(2): p. 287-295.
42. Rodella, L.F., et al., *Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction*. Microsc Res Tech, 2011. 74(8): p. 772-7.

43. Li, Z., et al., *The effects and potential applications of concentrated growth factor in dentin-pulp complex regeneration*. Stem Cell Res Ther, 2021. 12(1): p. 357.
44. Mandel, J., et al., *Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation*. Int J Mol Sci, 2022. 23(7).
45. Karakasli, K. and E.A. Erdur, *The effect of platelet-rich fibrin (PRF) on maxillary incisor retraction rate*. Angle Orthod, 2021. 91(2): p. 213-219.
46. Loike, J.D., et al., *CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88(3): p. 1044-8.
47. Dvorak, H.F., et al., *Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing*. Lab Invest, 1987. 57(6): p. 673-86.
48. Feng, X., et al., *Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of alphav/beta3 mRNA by fibrin I*. J Invest Dermatol, 1999. 113(6): p. 913-9.
49. Al-Maawi, S., et al., *Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review*. Int J Implant Dent, 2021. 7(1): p. 117.
50. Miron, R.J., et al., *Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review*. Tissue Eng Part B Rev, 2017. 23(1): p. 83-99.
51. Arshad, S., et al., *Platelet-Rich Fibrin Used in Regenerative Endodontics and Dentistry: Current Uses, Limitations, and Future Recommendations for Application*. Int J Dent, 2021. 2021: p. 4514598.
52. Hauser, F., et al., *Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study*. Implant Dent, 2013. 22(3): p. 295-303.
53. Fan, Y., K. Perez, and H. Dym, *Clinical Uses of Platelet-Rich Fibrin in Oral and Maxillofacial Surgery*. Dent Clin North Am, 2020. 64(2): p. 291-303.
54. Bassetti, R., J. Kuttnerberger, and M. Bassetti, *[Regenerative endodontics after front tooth trauma. A case report]*. Swiss Dent J, 2018. 128(5): p. 393-399.
55. Feigin, K. and B. Shope, *Regenerative Endodontics*. J Vet Dent, 2017. 34(3): p. 161-178.
56. Shivashankar, V.Y., et al., *Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial*. J Clin Diagn Res, 2017. 11(6): p. Zc34-zc39.

57. Van Pham, K. and T.A. Tran, *Effectiveness of MTA apical plug in dens evaginatus with open apices*. BMC Oral Health, 2021. 21(1): p. 566.
58. Eid, A., et al., *Effectiveness of Three Agents in Pulpotomy Treatment of Permanent Molars with Incomplete Root Development: A Randomized Controlled Trial*. Healthcare (Basel), 2022. 10(3).
59. Al-Maawi, S., et al., *Biologization of Pcl-Mesh Using Platelet Rich Fibrin (Prf) Enhances Its Regenerative Potential In Vitro*. Int J Mol Sci, 2021. 22(4).
60. Murray, P.E., *Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy*. Front Bioeng Biotechnol, 2018. 6: p. 139.
61. Hshad, M.E., et al., *Influence of Different Restoration Techniques on Fracture Resistance of Root-filled Teeth: In Vitro Investigation*. Oper Dent, 2018. 43(2): p. 162-169.
62. Masuki, H., et al., *Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF)*. Int J Implant Dent, 2016. 2(1): p. 19.
63. Berman, L.H. and K.M. Hargreaves, *Cohen's Pathways of the Pulp: Cohen's Pathways of the Pulp-E-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.

Protetik Diş Tedavisinde Sonlu Elemanlar Analizi

Nur Sena Alioğlu Koparal¹

Neslihan Güntekin²

Ali Rıza Tunçdemir³

Özet

Diş hekimliğinde yapılacak olan çalışmaların klinik ortamındaki teknik yetersizlikler, hasta üzerinde uygulanması gerektiğinde etik sebeplerden ve materyallerin maliyetinden dolayı gerçekleştirilebilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Özellikle mühendislikle ilgili alanlarda uzun yıllardır kullanılan, diş hekimliği alanında ise yaklaşık 50 yıldır kullanılan sonlu elemanlar analizi (FEA) yöntemi bu tip sorunları aşarak normal şartlarda gerçekleştirilmesi teknik zorluk içeren çalışmaların sanal ortamda tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirilebilmesini sağlar. Bu nedenle FEA yöntemi diş restorasyonlarının malzeme ve yapısının geliştirilmesinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. FEA kuvvet, stres ve materyal özelliklerini değerlendiren protetik diş tedavisi alanında yapılan çalışmalarda birçok soruna basit ve hızlı uygulanabilir sonuçlar sunmuştur. FEA metodu kullanılarak araştırması yapılan konular hakkında güvenilir ve hızlı çözümler bulunurken, birçok klinik çalışmanın yapılabilmesine de ışık tutmakta ve rehberlik etmektedir. Bu derleme çalışmasında FEA metodu hakkında bilgi edinilerek diş hekimliğinde özellikle de protetik diş tedavisi ile ilgili çalışmalardaki kullanılabilirliği ve güvenilirliği hakkında yapılmış çalışmaların ve yazılmış bilimsel yazıların incelenmesi hedeflenmiştir.

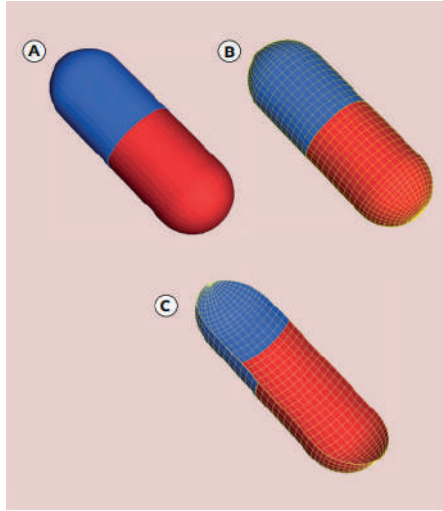
- 1 Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, dtnursesena@gmail.com, 0009-0008-7733-6879
- 2 Dr. Öğr. Üy., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, neslihanvarolnv94@gmail.com, 0000-0003-1432-5730
- 3 Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, alirizatuncdemir@gmail.com, 0000-0002-6114-3369

1. Giriş

Sonlu elemanlar analizi (FEA), bir maddeye kuvvet uygulandığı zaman o kuvvete karşı farklı malzemelerin nasıl tepki göstereceğini öngörmeyi sağlayan hesaplamalı bir sanal modelleme yöntemidir. ‘Parçadan bütüne gitme’ ilkesine göre çalışan yöntem esas olarak bir yapının genel karakteristiğini tayin etmek amacıyla kullanılmaktadır [1, 2]. Özellikle bilim ve mühendislik alanlarındaki karmaşık fiziksel olayların denklemlerini çözmek için denklemleri sanal sayısal modellere dönüştüren bir yöntemdir. Sonlu eleman analizi 1950’li yıllarda mühendislik alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bu analizin uygulanabilmesi için önce sanal geometrik model elde edilmelidir.

1.1 Sonlu Eleman Analizi Nedir?

Sonlu eleman analizi, bir sorunu tanımlayan fiziksel modeli alır ve onu ‘sonlu’ boyutlara sahip daha küçük ‘öğeler’den oluşan uygun bir diziye böler. Bu daha küçük “sonlu elemanlar” birleştirildiğinde incelenen yapının “ağ” modelini oluştururlar (Şekil 1)[3]. Oluşturulan sanal modeller sayesinde klinik ve laboratuvar ortamında sonuçlarının değerlendirilmesi zor olan fiziksel davranışların değerlendirilmesini sağlar.



Şekil 1: İki parçalı farmasötik kapsülün şeması (A) Katı model; (B) Sonlu elemanlar ağı; Ve gösterilenin (C) kesit görüntüsü [3].

FEA, laboratuvar deneylerine veya klinik araştırmalara olan ihtiyacı azaltılmasına yardımcı olur. Teorik olarak ölçülebilen stres noktaları da

atayabildiği için uygulanan kuvvetin büyüklüğünü, yönünü ve konumunu belirlemeye de imkan sağlar.

FEA'nın üç aşaması vardır:

Hazırlık (Pre-processing) Safhası: Bilgisayar ortamında bilgisayar destekli tasarım (CAD) programı kullanılarak model oluşturulabilir. Model manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile elde edilebildiği gibi koordinatlar belirlenerek de elde edilebilir. Analiz etmek için oluşturulan model elemanlara ayrılarak bir ağ(mesh) yapısına dönüştürülür. Bu sayede matematiksel model hazırlanır [4, 5].

Çözüm (Analiz) Safhası : Elde edilen modelde bulunan farklı materyallerin mekanik özellikleri ile yükleme şartları tanımlanır. Uygulanacak kuvvetin özellikleri belirlenir. Yüklemeler sonucunda elde edilen bilgiler kaydedilir [4, 5].

İşlem Sonu Düzenleme (Post-processing) Safhası: İncelemesi yapılan materyalin mekanik özelliklerine dikkat edilerek değerlendirmesi yapılır. Örneğin porselen, greft materyalleri ve kemik gibi kırılabilen maddeler için farklı değerler, metaller gibi çekilebilen materyaller için farklı değerler kullanılır.

FEA'nın uygulama adımları şöyledir:

1. İncelenecek maddenin geometrisinin oluşturulması
2. Matematiksel modellerin elde edilmesi
3. Malzeme özelliklerinin tanımlanması
4. Modelin sınır koşullarının ve etki edecek yüklerin belirlenmesi

Yapılacak olan analiz yönteminin seçilmesi.[6, 7]

Ortaya çıkan matematiksel model ağ (mesh) olarak tanımlanır. Ağ yapısını elemanlar (elements), bunlarla alakalı düğüm noktaları (nodes) ve sınır koşulları (boundary conditions) oluşturur. Ağı oluşturan çizgilerin kesişimine düğüm noktası denir. Ağı birleştiren çizgilerin arasında oluşan iki ya da üç boyutlu yapıya da eleman denir [8].

Sonlu eleman analizinde çeşitli programlar kullanılır. Bu programlara ABAQUS, ANSYS, COMSOL, FEMPRO, FEMTOOLS, I-DEAS, NASTRAN, PAFEC75, PROENGINEER, SAP 80, SAP 2000, VISUALFEA örnek verilebilir.

FEA yöntemiyle sorunlara çözüm bulunabilmesi için bilgisayara bazı verilerin işlenmesi gerekmektedir. Bu veriler aşağıda yazılmıştır:

1. Nesnenin geometrisini oluşturacak koordinatlar,
 2. Nesnenin geometrisi ve ebatı için uyumlu eleman türü,
 3. Elemanların poisson oranı ve elastisite modülü değerleri,
 4. Elde edilen modele uygulanacak kuvvetler,
 5. Elde edilen modelin sınır koşulları,
- Yapılacak olan analiz türü [6, 9, 10]

FEA'nın doğruluğu, sonuçlarının deneysel testlerle karşılaştırılmasıyla belirlenir. FEA'da tüm malzemelerin homojen ve hatasız olduğu kabul edilmektedir. Ancak deneysel test için çene kemiğinde defektler gözlenebilmektedir. Deneysel testte gerinim ölçerler kullanılır ve ardından kemik ve implanttaki gerilmeler hesaplanır. FEA'nın doğruluğu, kişinin deneysel sonucu karşılaştırırken ne kadar toleransa izin verdiğiyle bağlıdır [11].

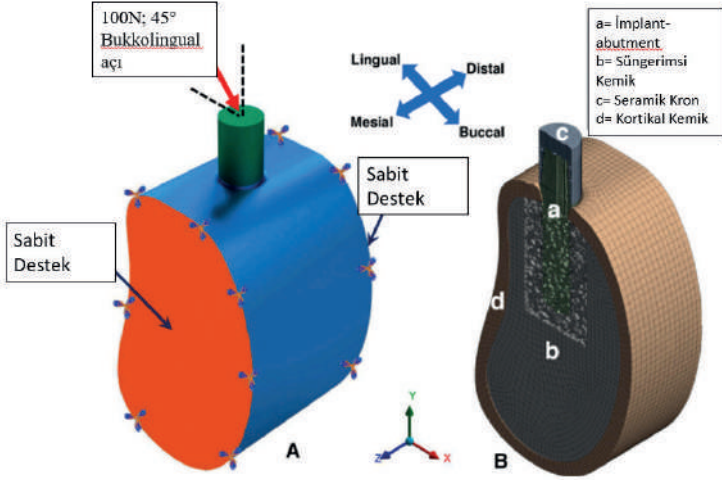
2. Diş Hekimliğinde Sonlu Eleman Analizi

1976 yılında FEA yöntemi, implant diş hekimliği çalışmalarında kullanılmıştır [12]. 1979 yılında Mohammed ve Atmaram bir adet implantın ve üzerindeki dişin üzerine gelen stres dağılımını değerlendirmiş, implant uzunluğunun ve geometrisinin peri-implant dokular üzerindeki oluşturduğu elastik değişkenleri incelemişlerdir [13]. 1983 yılında ise Borchers ve Richard 3 boyutlu FEA yöntemi ile kemik implant arayüzünün gelişimini değerlendirmişlerdir [14]. FEA yöntemi, inlay, onlay, kuron, implant gibi diş restorasyonlarında yapısal, termal veya diğer analizlerde sıklıkla ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kemik ve dental implantlardaki stres/gerilmeleri incelemek için birçok farklı yöntem kullanılmıştır. FEA matematiksel model içindeki herhangi bir konumda tam nicel veri sağlayabilmektedir. Bu nedenle FEA, diş hekimliğinde implant sistemlerinin değerlendirilmesinde önemli bir analitik araç haline gelmiştir [11].

2004 yılında Fanuscu ve arkadaşları maksilla posterior alanda implant uygulanması esnasında yapılan sinüs lifting işlemi ile alakalı FEA yöntemini kullanarak çalışma yapmıştır [15]. Zampelis ve arkadaşları açılı yerleştirilmiş implantlarla alakalı FEA çalışması gerçekleştirmiştir [16]. Sannino All-on-four implant tarzıyla ilgili bir FEA çalışması yapmıştır [17].

İmplantlarının elastisite modülünün alveol kemiğindeki stres dağılımına etkisi FEA yöntemi ile incelenmiştir [18].



Şekil 2: A) İmplantın, kemiklerin ve seramik kronun 3 boyutlu modeli. B) İmplantı, seramik kron, kortikal ve süngerimsi kemiklerin 3 boyutlu kesitli örgülü modeli [19].

Travma cerrahisi alanında FEA'ya dayanarak araştırmacılar üçüncü azı dişlerinin varlığının mandibular aının zayıflığı üzerindeki etkisini test ettiler [20].

De Asiss ve arkadaşları ortognatik cerrahi alanında cerrahi yardımla hızlı üst çene genişletme (SARPE) sonrası kemik stresinin ölçülmesi ile ilgili bir FEA alıması yapmışlardır [21].

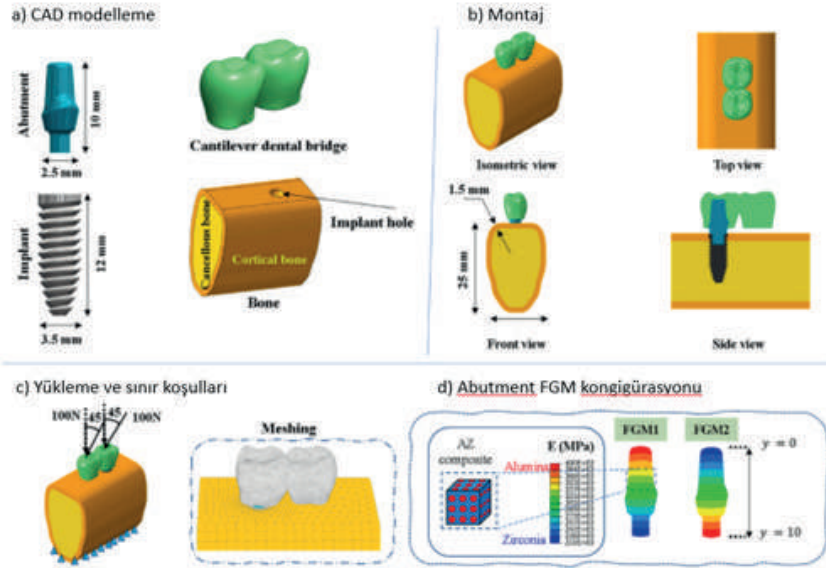
Restoratif di hekimliğinde di çürükleri, kırık diler, aınmı dişlerin kaybedilen di dokusunun yerine kompozit, amalgam vb. dolgu materyalleri kullanılarak dolgu yapılmaktadır. Restoratif di tedavisinde di dolgularının biyomekanik analizi, di dolguları veya di dokularındaki stresi veya gerilimi ölçmek için sınırlı klinik test teknikleri göz önüne alındığında sonlu elemanlar analizi avantaj sağlamaktadır. FEA, biyomekanik açısından di dolgularının özelliklerinin analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır. FEA sayesinde dolgunun uyumluluğu, klinik davranışı ve mekanik özellikleri gibi biyomekanikler belirlenebilir ve analiz edilebilir. Dile ilgili yapılar alanında yapılan analizler, özellikle olası mekanik arızalar göz önüne alındığında, di dolgularının performansını tahmin etmede faydalıdır.

2.1 Protetik Di Tedavisinde Sonlu Eleman Analizi

Di hekimliğinin biyomekanik ile her zaman sıkı bir şekilde ilişkilendirilen alanı protetik di tedavisidir. Protetik di tedavisinde kaybedilen di ve destek dokusunun yerine konulması amacıyla metal, porselen, zirkonya, tam seramik

başlıca olmak üzere birçok materyal kullanılmaktadır. Bu materyaller aşınma direnci, elastisite modülü, gerilme direnci, stres dağılımı gibi daha birçok farklı özelliklere sahiptirler. Sonlu eleman analizi protetik tedavide kullanılan kron, köprü, implant üstü protez gibi uygulamalarda kullanılan materyallerin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

İmplant üstü protezlerin oklüzal yükleri iletme açısı, şekli, kullanılan materyalin biyomekanik özellikleri ve oklüzyon tipi implant çevresi dokulardaki stres faktörünü değiştirerek klinik başarıyı etkilemektedir. Düz ve açılı yerleştirilen ve üzerinde sabit protetik restorasyonların bulunduğu implantlar arasındaki stres dağılımının farkını incelenmiş[22], horizontal yüklerde anlamlı bir fark gözlenmezken, vertikal kuvvetlerde açılı yerleştirilen implantlar ve implantların çevresinde 5 kat daha fazla stres biriktiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kısa boylu implantlarda kron/implant oranının stres dağılımına etkisi araştırılmış, kron/kök oranı 2/3 olması ideal olarak belirlenmiş fakat 1/1 oranı en düşük değer olarak kabul edilebilir olduğu bildirilmiştir [23].



Şekil 3: a) CAD-CAM modelleme, b) Montaj, c) Yükleme ve sınır koşulları, d) Abutment FGM konfigürasyonu [24].

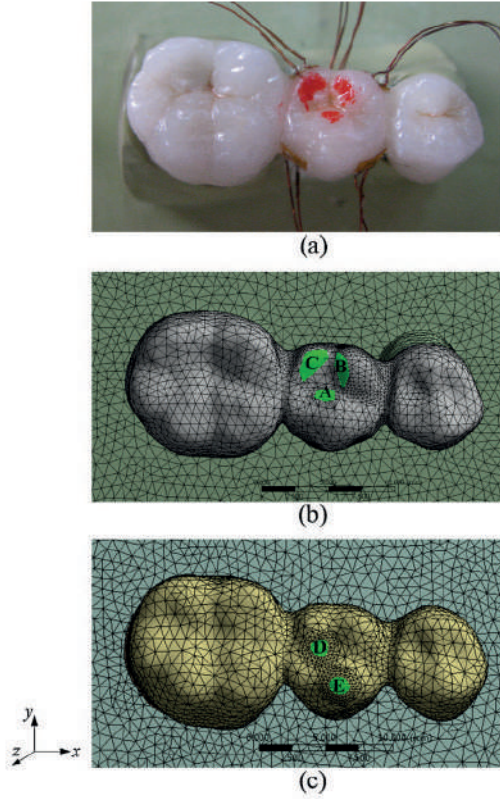
İmplant komplikasyonlarının ve kayıplarının engellenmesi hedefiyle oluşabilecek biyomekanik etkilerin önceden anlaşılması önemlidir [25]. Bu biyomekanik etkilerin bilgisayar ortamında değerlendirilmesi amacıyla da FEA kullanılır.

Post-kor uygulaması kronunun büyük bölümünü kaybetmiş bir dişin kök kanalı içerisine yerleştirilen vida benzeri bir yapıdan destek alınarak kron kısmının oluşturulmasını sağlayan protetik bir uygulamadır. FEA, endodontik tedavi görmüş dişlerin post yerleştirilmiş restorasyonlarla birlikte stres dağılımlarını analiz etmek ve kırılma potansiyelini tahmin etmek için kullanılmıştır [26, 27].

FEA tam ark vida tutuculu implant destekli sabit bölümlü protezde maksimum gerilmelerin protez bağlantı vidalarının başı ile birinci diş arasındaki bağlantıda yoğunlaştığını göstermiştir [28]. Bu çalışma aynı zamanda maksimum stres değerinin hem abutment hem de protez vidalarının yivsiz gövdesinde yoğunlaştığını gösterdi.

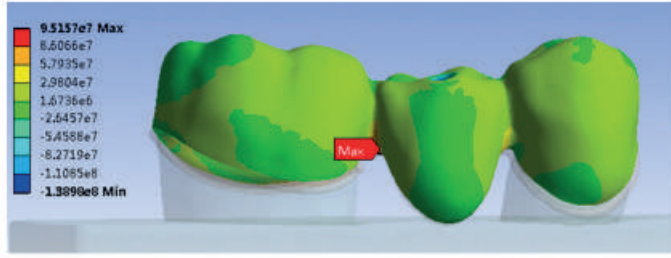
Sakaguchi ve arkadaşları FEA yöntemiyle implantların restoratif bileşenlerinin biyomekanik performansını değerlendirmiş ve eşit olmayan yüklemenin kuron ile dayanak arasında ve kuron ile vida arasında bir ayrılmaya neden olduğu sonucuna varmıştır [29].

2011 yılında Dental Materials dergisinde yayınlanan bir makalede tam seramik sabit diş protezlerinde konnektör tasarımı, malzeme bileşimi ve kaplamanın stres dağılımı üzerindeki etkisi ele alınmıştır [30]. Bu çalışmada konnektörlerin bazal yüzeyinde çekme stresi pikleri ortaya çıkmıştır; stresler, bir çatlakın yüksek gerilme stresi bölgesinden oklüzal yüzeye doğru ilerlediği protezlerin başarısızlığından esas olarak sorumludur. Bu FEA şunu göstermiştir hem çerçevenin tasarımı hem de malzeme özellikleri kaplamanın gerilme dağılımında önemli bir rol oynar.

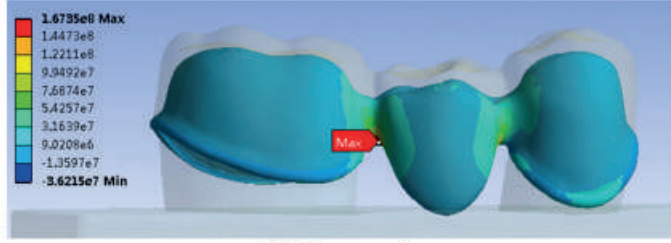


Şekil 4: Yükleme alanlarının belirlenmesi. (a) İn vitro deneydeki yükleme alanları; (b) deneysel FEA modelindeki yükleme alanları; (c) klinik FEA modelindeki yükleme alanları[31].

Yapılan bir çalışmada elektronik gerinim ölçümünün, sabit bir bölümlü protezdeki gerinim ve gerilimi araştırmak ve protezin FEA modelini doğrulamak için uygun bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır [31].



(a) Veneer layer



(b) Framework

Şekil 5: (a) veneer tabakasının ve (b) altyapının 600 N oklişal kuvvete maruz kaldığında birinci prensip gerilim dağılımı [31].

3. Sonuç

Protetik Diş Tedavisi alanında sonlu elemanlar analizi kullanımı, klinik çalışmalarda karşılaşılan sorunlara in vitro şartlar altında çözüm üretme imkanı sağlamıştır. Özellikle de klinik çalışmalarda aynı şekilde tekrarlanmasının imkanı olmayan deneylerin, farklı yollarla istenildiği kadar tekrarlanabilmesine ve etik sebeplerle hastalar üzerinde uygulanması mümkün olmayan deneylerin herhangi bir etik sorumluluk olmadan yapılabilmesine imkan sağlaması bakımından kullanımı kolay bir yöntemdir. FEA çalışmalarında incelenen materyalin özellikleri ve dokunun yaklaşık olarak modele aktarılsa hassas yapılan çalışmalar neticesinde gerçeğe en yakın değerler elde edilebilmektedir. Geliştirilen sonlu elemanlar analizi yöntemi ile diş hekimliği ve protetik diş tedavisi alanında başarıyı arttırmakta ve hekimlere rehberlik etmektedir.

Kaynakça

1. Alkan, I., A. Sertgöz, and B. Ekici, *Influence of occlusal forces on stress distribution in preloaded dental implant screws*. J Prosthet Dent, 2004. **91**(4): p. 319-25.
2. Jacob Fish , T.B., *A First Course in Finite Elements*. 2007, England.
3. Choi, A.H., R.C. Conway, and B. Ben-Nissan, *Finite-element modeling and analysis in nanomedicine and dentistry*. Nanomedicine (Lond), 2014. **9**(11): p. 1681-95.
4. Iplikçioğlu, H., et al., *Comparison of non-linear finite element stress analysis with in vitro strain gauge measurements on a Morse taper implant*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2003. **18**(2): p. 258-65.
5. Magne, P., *Efficient 3D finite element analysis of dental restorative procedures using micro-CT data*. Dent Mater, 2007. **23**(5): p. 539-48.
6. Srirekha, A. and K. Bashetty, *Infinite to finite: an overview of finite element analysis*. Indian J Dent Res, 2010. **21**(3): p. 425-32.
7. Van Staden, R.C., H. Guan, and Y.C. Loo, *Application of the finite element method in dental implant research*. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2006. **9**(4): p. 257-70.
8. Küçük Kurt, S., *SONLU ELEMENLAR STRES ANALİZ YÖNTEMİ VE DENTAL İMPLANTOLOJİ ALANINDA YAPILAN ARAŞTIRMALAR*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2019.
9. MOAVENİ, S., *Finite element analysis theory and application with ANSYS*. 2007.
10. Shetty, P., A. Hegde, and K.J.J.o.C.P.D. Rai, *Finite element method—an effective research tool for dentistry*. 2010. **34**(3): p. 281-285.
11. Parkhe, N., et al., *Enhancing dental implant model by evaluation of three-dimensional finite element analysis*. 2015. **4**(12): p. 26-33.
12. Geng, J.P., K.B. Tan, and G.R. Liu, *Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of the literature*. J Prosthet Dent, 2001. **85**(6): p. 585-98.
13. Atmaram, G.H., H. Mohammed, and F.J. Schoen, *Stress analysis of single-tooth implants. I. Effect of elastic parameters and geometry of implant*. Biomater Med Devices Artif Organs, 1979. **7**(1): p. 99-104.
14. Borchers, L. and P. Reichart, *Three-dimensional stress distribution around a dental implant at different stages of interface development*. J Dent Res, 1983. **62**(2): p. 155-9.
15. Fanuscu, M.I., H.V. Vu, and B. Poncet, *Implant biomechanics in grafted sinus: a finite element analysis*. J Oral Implantol, 2004. **30**(2): p. 59-68.

16. Zampelis, A., B. Rangert, and L. Heijl, *Tilting of splinted implants for improved prosthodontic support: a two-dimensional finite element analysis*. J Prosthet Dent, 2007. **97**(6 Suppl): p. S35-43.
17. Sannino, G., *All-on-4 concept: a 3-dimensional finite element analysis*. J Oral Implantol, 2015. **41**(2): p. 163-71.
18. Dias Corpa Tardelli, J., et al., *Influence of the modulus of elasticity of dental implants on the distribution of stresses in the alveolar bone by the finite element method: A systematic review*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology, 2023. **35**(5): p. 383-389.
19. Arabbeiki, M., M.R. Niroomand, and G. Rouhi, *Improving dental implant stability by optimizing thread design: Simultaneous application of finite element method and data mining approach*. The Journal of Prosthetic Dentistry, 2023. **130**(4): p. 602.e1-602.e11.
20. Bezerra, T.P., et al., *Do erupted third molars weaken the mandibular angle after trauma to the chin region? A 3D finite element study*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2013. **42**(4): p. 474-80.
21. de Assis, D.S., et al., *Finite element analysis of bone stress after SARPE*. J Oral Maxillofac Surg, 2014. **72**(1): p. 167.e1-7.
22. Canay, S., et al., *Comparison of stress distribution around vertical and angled implants with finite-element analysis*. Quintessence Int, 1996. **27**(9): p. 591-8.
23. Ersan Çelik, A.N.Ö., *Dinamik Yükleme Yapılan Kısa İmplantlarda Kron/İmplant Oranının Stres Dağılımına Etkisinin İncelenmesi*. Selcuk Dental Journal, 2019.
24. Ouldyyerou, A., et al., *Functionally graded ceramics (FGC) dental abutment with implant-supported cantilever crown: Finite element analysis*. Composites Communications, 2023. **38**: p. 101514.
25. Reddy, M.S., R. Sundram, and H.A. Eid Abdemagy, *Application of Finite Element Model in Implant Dentistry: A Systematic Review*. J Pharm Bioallied Sci, 2019. **11**(Suppl 2): p. S85-s91.
26. Lanza, A., et al., *3D FEA of cemented steel, glass and carbon posts in a maxillary incisor*. Dental Materials, 2005. **21**(8): p. 709-715.
27. Wang, Q., et al., *Effect of Access Cavities and Canal Enlargement on Biomechanics of Endodontically Treated Teeth: A Finite Element Analysis*. Journal of Endodontics, 2020. **46**(10): p. 1501-1507.
28. Sertgöz, A., *Finite element analysis study of the effect of superstructure material on stress distribution in an implant-supported fixed prosthesis*. Int J Prosthodont, 1997. **10**(1): p. 19-27.
29. Sakaguchi, R.L. and S.E. Borgersen, *Nonlinear finite element contact analysis of dental implant components*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1993. **8**(6): p. 655-61.

30. Möllers, K., et al., *Influence of connector design and material composition and veneering on the stress distribution of all-ceramic fixed dental prostheses: A finite element study*. Dental Materials, 2011. 27(8): p. e171-e175.
31. Wang, G., et al., *Verification of finite element analysis of fixed partial denture with in vitro electronic strain measurement*. Journal of Prosthodontic Research, 2016. 60(1): p. 29-35.

Performansa Dayalı Ödeme Sistemine Karşı Hekimlerin Tutum ve Davranışları

Muhammet Faruk Yiğit¹

Taner Abiş²

Özet

Performans, bir sistemde belirlenen bir hedefe ulaşma başarısıdır. Sağlık sektöründe kaynakların başarılı bir şekilde yönetilmesi performansın ölçülebilir hale getirilmesiyle mümkün olur. Araştırmanın amacı Performansa Dayalı Ödeme Sistemine (PDÖS) geçildikten sonra hekimlerin bu sisteme karşı tutum ve görüşlerini ortaya koymaktır. Araştırmada sistematik derleme yöntemi kullanılmıştır. Bu kapsamda Performansa Dayalı Ödeme Sistemine (PDÖS) geçildikten sonra yapılan çalışmalar ele alınmıştır. Bu sistem ile ilgili olumlu/olumsuz görüşler, araştırmada kullanılan yöntem ve araştırmanın evren ve örnekleme gibi kriterler dikkate alınarak sınıflandırılmıştır. Araştırmanın gerçekleştirildiği yere göre, çoğunlukla eğitim araştırma hastaneleri tercih edilmiştir (Yaklaşık 42%'si). Araştırmaya yönelik görüşlere göre yaklaşık 68%'i Performansa Dayalı Ödeme Sistemine karşı olumsuz sonuçlar belirtilmiştir. Araştırmanın yöntemine göre en çok Veri Zarflama Analizi (33%) ve Spss temel testleri (33%) kullanılmıştır. PDÖS ile ilgili genel olarak olumsuz görüşler belirtilmiştir. Karşılaşılan en yaygın problem bu sistemin daha fazla maliyet oluşturması, gelirden eşitsizliğe ve etik dışı davranışlara sebep olduğu, gereksiz ameliyat sayısının artmasına, hastaya az zaman ayrılmasına, tedavisi zor ve riskli olduğu hastalardan kaçınıldığı, ayrıca bilimsel çalışma yapma ve mesleki gelişimin önünde bir engel olduğu vurgulanmıştır.

- 1 Öğretim Görevlisi Doktor, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, muhammetfarukyigit@yyu.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-3803-6063
- 2 Doktor Öğretim Üyesi, İstanbul Altınbaş Üniversitesi, taner.abis@altinbas.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-1627-4087

1. Giriş ve Amaç

Türk sağlık sistemlerinin temelleri atıldıktan sonra birçok gelişimden geçmiştir. Bu gelişimlerin en önemlilerinden biri de “Sağlıkta Dönüşüm Programı”dır. Sağlıkta Dönüşüm programının amacı; sağlık hizmetlerini adil ve hakkaniyetli bir şekilde vatandaşa sunmak, sunulan bu hizmetlerin giderlerine karşı etkin mali koruma sağlamak ve finansal olarak sürdürülebilir, bir sistem kurmaktır. Sağlıkta Dönüşüm Reformun başlamasıyla beraber 2003-2008 yılları arasında çok önemli adımlar atılmıştır (Sülkü, 2011). Performansa Dayalı Ödeme Yöntemi (PDÖS) atılan en önemli adımlardan biridir. Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) ile birlikte PDÖS üzerine ilk önemli adım atılmıştır. 2004 yılında bu sistem tüm Sağlık Bakanlığının tüm tesislerinde yaygınlaştırılmıştır.

PDÖS Sağlık Bakanlığına bağlı tüm sağlık tesislerinde uygulanmakta olan Bakanlıkça belirlenen hizmet sunum şartları ve kriterleri de dikkate alınmak suretiyle, çalışan personelin unvan, görev, çalışma şartları ve süresi, hizmete katkısı, performansı, serbest çalışıp çalışmaması, yapılan muayeneler, ameliyat, anestezi, girişimsel işlemler arz eden riskli bölümlerde çalışma gibi unsurları esas alınarak sağlık kurumlarında, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi, kaliteli ve verimli hizmet sunumunun teşvik edilmesinin sağlanması amacıyla, görevli personele döner sermaye gelirlerinden yapılacak ek ödemenin oran, usul ve esaslarının belirlendiği bir sistemdir (T.C Sağlık Bakanlığı, 2007). Performansa Dayalı Ödeme Sistemi (PDÖS) ayrıca ücret esnekliği açısından tercih edilen ve çalışanın işteki performanslarına karşılık ödeme planlarını içeren bir yaklaşımdır (Çakır ve Sakaoğlu, 2014). Bu yaklaşım 2005 yılında kurumsal performans ölçütleri, 2010 yılında yönetici performans ölçütleri, 2011 yılında da birim performans kriterleri eklenerek geliştirilmiştir (Koçyiğit ve Karadoğan, 2017). Kurumsal performans ölçümüyle sağlık tesisinin hizmet kalitesini iyileştirmek için kurum performansını puanlayarak diğer tesislerle kıyaslamayı, bireysel performans ölçümünde, her sağlık çalışanına kendi performansları ölçüsünde puanlandırılması, birim performans kriterinde de birimlerde üretilen çıktılar puanlandırılması amaçlanmıştır (T.C Sağlık Bakanlığı, 2007). 2004 yılında yürürlüğe konan Performansa Dayalı Ödeme Sistemi ilk bakışta yüksek performans gösteren personelin ödüllendirilmesi, üretim veya hizmetin daha kaliteli hale getirilmesi, motivasyonu artırılması gibi olumlu çıktılar vermesi beklense de sistemin uygulanış biçimi, uygulandığı mesleki alan açısından her zaman istenen sonuca ulaşılması mümkün olmamıştır (Çakır ve Sakaoğlu, 2014). Bu çalışmada Performansa Dayalı Ödeme Sisteminin, dünyada ve Türkiye’de, sağlık profesyonellerinin perspektifinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Veri Zarflama Analizi karar verme birimlerinde etkililik ve verimliliği değerlendirmede kullanılan doğrusal olmayan bir ölçüm metodudur. Veri dağılımında herhangi bir varsayım olmaksızın çoklu girdi ve çıktıları hesaplar, belli kriterlere göre gruplandırır ve girdi, çıktı olarak birbirine oranlar. Son yıllarda banklar, havayolu şirketleri, hastaneler, üniversiteler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (Okursoy ve Özdemir, 2015).

Geçildikten sonra hasta/doktor oranı ne düzeyde değişti? PDEÖS öncesi ve sonrası bulunun bu iki oran da birbirine oranlanarak zaman serisi içerisinde meydana gelen değişimler ölçülmüştür (Lee ve ark., 2011).

Etkinlik kavramı, belirli unsurların standartlarla karşılaştırılmasıyla elde edilen değerdir. İktisadi anlamda en az çaba ve maliyetle en fazla çıktı elde etme kapasitesi ile ilgilidir. Bir karar verici birimin herhangi bir ürünü üretirken beşerî, parasal ya da fiziksel kaynakları hiç israf etmediği; yani teknik açıdan fiziksel üretimin, finansal açıdan ise karlılığın olması mümkün en üst seviyeye yükseldiği durumda etkinlik optimum düzeyine erişmiş sayılır. Etkinlik daha çok politika yapmaktan ziyade politika araçların seçimi ve bunların uygulanmasıyla ilgilidir (Bayraktutan ve Pehlivanoglu, 2012).

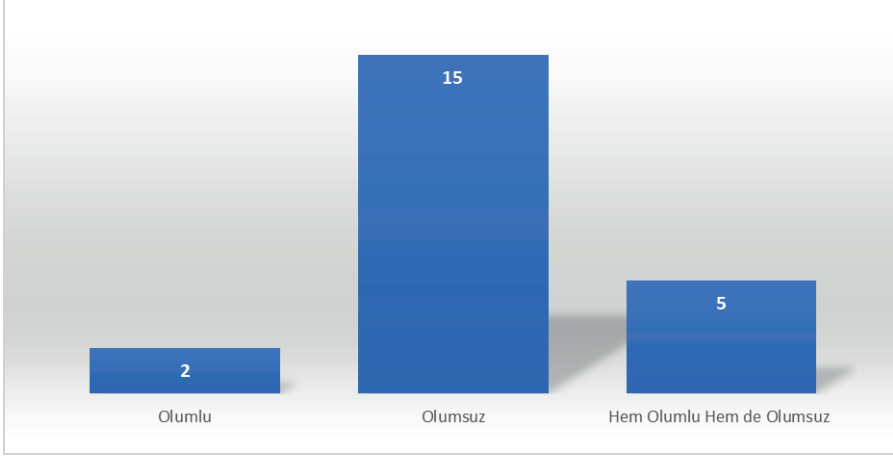
3. DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE YAPILAN ÇALIŞMALARDAN ELDE EDİLEN BULGULAR



Şekil 1: Araştırmanın Evren ve Örneklemine Göre Yapılan Değerlendirmeler

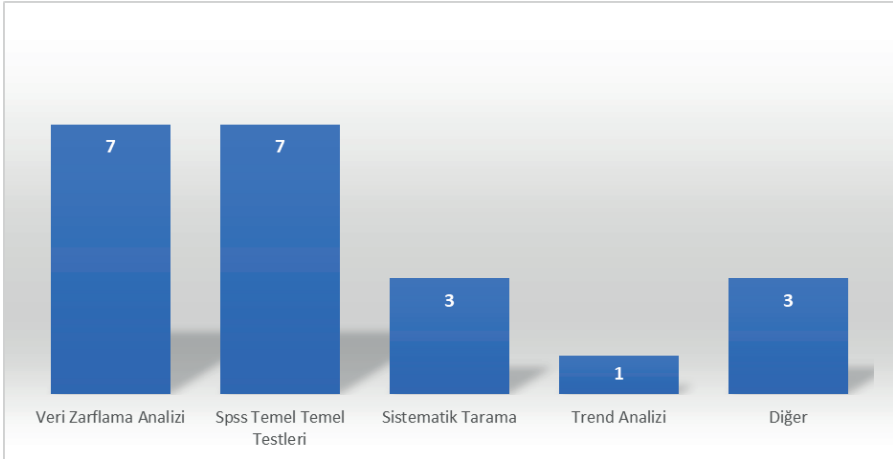
Evren/örnekleme göre yapılan değerlendirmeler Şekil 1'de verilmiştir. Buna göre, Performansa Dayalı Ödeme Sistemine yönelik en çok eğitim

ve araştırma hastaneleri tercih edilmiştir. Devlet hastanesi, sağlık çalışanı ve diğer seçenekler eşit sayıda seçilmiştir.



Şekil 2: Performansa Dayalı Ödeme Sistemi Hakkındaki Görüşler

Şekil 2’de performansa dayalı ödeme sistemi ile ilgili bilgiler verilmiştir. Bu sistemle ilgili araştırmacıların büyük çoğunluğu olumsuz görüşlere sahip olduğu sonucuna ulaşmıştır. Ayrıca ikinci sırada en çok hem olumlu hem de olumsuz görüşlere sahip araştırmacılar bulunmaktadır.



Şekil 3: Araştırmanın Yöntemine Göre Yapılan Değerlendirme

Araştırmanın yöntemi esas alınarak yapılan değerlendirmede en çok Veri Zarflama Analizi ve SPSS temel testleri kullanılarak performans sistemi incelenmiştir. Üçüncü sırada en çok Sistematik Tarama yapılmıştır (Şekil 3).

Türk Sağlık Sisteminde, Performansa Dayalı Ödeme Sistemine geçildikten sonra performans kriterleri önemli hale gelmiştir. Performans kriterleriyle ilgili yapılan çalışmalar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Türkiye ve Dünya’da Gerçekleştirilen Çalışmadan Elde Edilen Bulgular

Yazar	Yılı	Örnekleme	Yöntem	Olumlu Görüşler	Olumsuz Görüşler	Hem olumlu hem de olumsuz Görüşler
Koçyiğit ve Karadoğan	2017	Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Trend analizi 2009-2015 verisi (2009 yılı baz alınarak) Yıldırım Beyazıt Eğitim Arş. Hast. Mali veriler baz alınmıştır.	-	Her yıl toplam maliyetlerin gittikçe arttığını işaret etmiştir. Hastane verimlilik parametreleri üzerinde araştırma yapılabilir.	-
Çakır ve Sakaoğlu	2014	Hekim ve Diğer Çalışanlar 165 katılımcı	SPSS paket programıyla temel testler yapılmıştır.	-	-	Sağlık çalışanı genel olarak taban ücretlerden memnun olmadıkları ancak performansa dayalı ek ödemedeki yeni olduklarını
Demircan	2016	S.B.’nin Sağlıkta ayırdığı kaynakları kalem olarak ele alınması	2004 yılı öncesi ve sonrası performans göstergeleri karşılaştırılmış.	-	-	Hastane kapasitesinin tam verimli kullanmasının yanı sıra hastalara sağ. hiz. sunumu kolaylaştı. Ancak doktorların hastalara daha az vakit ayırma, daha çok hasta bakılması ve bunun hizmet kalitesinin niteliğini bozması, bilimsel yayın araştırmaların azalması ve rekabetin artmasına sebep olmuştur.

Akçakanat	2013	SDÜ ve Akdeniz Üniv. öğretim üyelerine ulaşılmıştır.	Anket Yöntemiyle veriler toplanıp SPSS paket programıyla analiz yapılmıştır.	-	Gelir dağılımında adaletsizlik, mesleki etikle bağdaşmayan davranışların artması, gereksiz ameliyat sayısı artması, hastaya az zaman ayrılması, tedavisi zor ve riskli olduğu hastalardan kaçınıldığı ayrıca PDEÖS, bilimsel çalışma yapma ve mesleki gelişimin önünde bir engel	-
Demir	2013	Anket Yönetimiyle veriler toplanıp (e-ortam), SPSS ile analiz edilmiştir.	İstanbul ilinde faaliyet gösteren üç kamu hastaneleri birliğine bağlı dört devlet hastanesi ve Yedi Eğitim ve Arş. Hastanesi	-	PDEÖS için olumsuz görüşler belirtilmiştir.	-
Çankaya	2017	SPSS paket programı vasıtasıyla temel testler yapılmıştır.	Muğla İli Sıtkı Koçman Üniv. Eğitim ve Araştırma Hastanesi ,338 katılımcı	-	Haksız kazançları artırdığı, takım ruhuna zarar vermesi vb olumsuz düşünceler, var.	-
Korku	2010	SPSS, Temel testler yapılmıştır.	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hast., Hastane yöneticileri ve kliniklerde çalışan sağlık personele	-	Gereksiz tehditler, yatış sayısı, etik dışı davranışlar artması sağlık hizmeti kalitesi için olumsuz sonuçlar oluşturdu.	-

Tablo 1'de elde edilen bulgulara göre genellikle olumsuz görüşler ifade edilmiştir. Bunlardan en yaygın olanı daha fazla maliyet oluşturması, gelirden eşitsizliğe, etik dışı davranışlar, gereksiz ameliyat sayısı artması, hastaya az zaman ayrılması, tedavisi zor ve riskli olduğu hastalardan kaçınıldığı, bilimsel

çalışma yapma ve mesleki gelişimin önünde bir engel olarak vurgulanmaktadır. (Koçyiğit ve Karadoğan, 2017; Çakır ve Sakaoğlu, 2014; Demircan, 2016; Akçakanat, 2013; Demir, 2013; Çankaya, 2017; Korku, 2010).

Tablo 1. Türkiye ve Dünya’da Gerçekleştirilen Çalışmadan Elde Edilen Bulgular (Devam)

Yazar	Yılı	Yöntem	Eyren/ Örnekleme	Olumlu Görüşler	Olumsuz Görüşler	Hem Olumlu Hem De Olumsuz Görüşler
Başar	2014	Anket yöntemiyle veri toplandı. SPSS ile değerlendirildi	Bursa ilinde bulunan Bursa Dev. Hastanesi, Şevket Yılmaz E.A.H., Çekirge Devlet H. Sağlık Çalışanına (319)	-	PDEÖS günümüz şartlarına uygun olmadığı vurgulanmıştır.	-
Kocakanat	2018	Net ek ödeme tutarlarına, ödeme zamanlarına, kanuni kesintilere, hizmet alanı, kadro unvanı kat sayılarına, ek puanlar ve bilimsel çalışma puan yer verilmiştir	İkinci basamak sağlık kuruluşlarında kullanılan performans göre ek ödeme sistemi duruma en yakın model kurulmasıyla dönem ek ödeme katsayısında oluşan değişimin ücretlerdeki etkiyi incelenmiş,	-	Tıbbi müdahaleler, açık ve gereksiz hizmet üretimi, Hekimler arası üret eşitsizliği arttı. PDEÖS’ne kota uygulaması getirilmelidir.	-
Kılıç	2012	Anket yöntemiyle veriler toplanıp SPSS ile analiz	İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hizmet sunan personel	-	-	Gelir adalesizliğine sebep olmuştur. Bu da personelin Motivasyonu düşürmüştür. Böylece hizmet kalitesi düşmüştür. Ancak öte yandan mevcut kapasitenin tam kullanılması, oda sayısının artmış, hekimler her konuda daha fazla çalışmaya teşvik edildi. Hastalar sağ. hiz. ulaşımı kolaylaşması gibi fırsatlar sağlandı.

Kart	2013	Nitel Araştırma Tekniği, Derinlemesine Görüşme	Türkiye'nin farklı bölgelerinde 20 hekimle görüşülmüştür.	-	Derinlemesine görüşmeyle sağlanan verilerle performansa dayalı ödemenin objektif olmayan bir uygulama olduğu belirtilmiştir.	-
Aytekin	2011	VZA, Çıktı Yönelimli CCR Model	S.B. 2010 Yılı yayımladığı istatistik raporları (245 Sağlık Bakanlığı Hastanesi)	-	Hastanelerin sadece %9 (245 hastaneden 21'i) etkin bulunmuştur.	-
Bal	2010	VZA ile Toplam Etkinlik (CRS), Teknik Etkinlik ölçek etkinliği ölçülmüştür.	80 tane hastaneye ait veri kullanılmıştır (2006-2009 yılları arası)	Türkiye'deki Hastanelerin büyük çoğunluğu etkin olduğu tespit edilmiştir.	-	-
Bal ve Bilge	2013	VZA ile Ölçek Değişken Getiri (VRS) varsayımı altında Girdi yönelimli bir model kullanılmıştır.	35 tane eğitim ve araştırma hastanesine ait veriler kullanılmıştır.	-	Hastanelerin yeterince verimli kullanılmadığı (13 etkin, 22 etkin olmamıştır.) tespit edilmiştir.	-
Barsbay, Öktem ve Omurgnol-son	2009	VZA tekniği SPSS ve Banxia Frontier Analyst programı kullanılmıştır.	Sağlık Bakanlığına Bağlı 41 tane Kadın Doğum Hastanesinde yapılmıştır.	-	Hastanelerin %29,3'ü teknik olarak verimli, %70,7'sinin teknik olarak verimsiz olduğu tespit edilmiştir.	-
Gülcü vd.	2004	VZA	1999-2001 yıllarına ait veriler kullanılmıştır.	-	3 yıl boyunca 6 birimin verimsiz olduğu vurgulanmıştır.	-
Erdoğan ve Yıldız	2015	VZA (Banxia Frontier Analyst)	Kamu ve özel sektörde faaliyet gösteren 99 hastanenin finansal oranları girdi ve çıktı olarak kullanılmıştır.	-	57 özel hastanenin %25'i etkin, 42 devlet hastanesinin %34,78'i etkin olduğu vurgulanmıştır.	-

Tablo 1’de Performansa Dayalı Ödeme Sistemi ile ilgili olumsuz görüşler ifade edilmiştir. Bu görüşler sırasıyla verilmiştir. Haksız kazançların arttığı, takım ruhunun bozulduğu, gereksiz tehdit, yatış sayısı ve etik dışı davranışların artmasına ayrıca sağlık hizmeti kalitesinin olumsuz etkilenmesine ve objektif olmayan bir uygulama yöntemi olduğu vurgulanmıştır (Başar, 2014; Kocakanat, 2018; Kılıç, 2017; Kart, 2013; Aytekin, 2011; Bal, 2010; Bal ve Bilge, 2013; Barsbay ve ark., 2009; Gülcü ve ark., 2004; Erdoğan ve Yıldız,2015).

Tablo 1. Türkiye ve Dünya’da Gerçekleştirilen Çalışmadan Elde Edilen Bulgular (Devam)

Yazar	Yıl	Yöntem	Evren/ Örneklem	Olumlu Görüşler	Olumsuz Görüşler	Hem Olumlu hem de Olumsuz Görüşler
Eldridge and Palmer	2009	Sistemantik Literatür taraması yapılmıştır.	Pubmed ve ELDİS ve Diğer Online sitelerinden derlenen 800 makale incelenmiştir.	-	-	Avantaj ve dezavantajları vardır. Odaklanılması gereken temel nokta performans sistemin nasıl tanımlanıp, nasıl ölçüleceğidir.
Ireland, Paul and Dujardin	2011	Literatür Taraması	-	-	Performansı puanı düşük personelin motivasyonu daha da düştü.	-
Soeters, Habineza and Peerenboom	2006	Anket, Stata veya Spss	Rwanda’nın 4 eyaletinde 320 hane halkıyla gerçekleştirilmiştir.	Olumlu sonuçlar alınmış.	-	-
Emmert, Eijkenaar and Kemter	2012	Mix metot	İngiltere, Almanya, İspanya ve Türkiye’den sağlık veri kaynaklarından çalışmalar incelenmiştir	-	-	Kapsamı iyi çizilirse belki ileride yaygın kullanılabilir.
Cometto	2008	Sistemantik literatür taraması	-	-	Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu ödemeye karşı pozitif düşünceler vardır. Ancak gelişmiş ülkelerde uygulanacak bir yöntem değildir.	-

Tablo 1’de göre uluslararası düzeyde yapılan araştırmalardan elde edilen verilere göre Soeters, Habineza ve Peerenboom’un 2006 yılında gerçekleştirdikleri araştırmaya göre Rwanda’da Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemin başarılı bir şekilde uygulandığı vurgulanmıştır. Ayrıca diğer ülkelerde olumsuz düşünceler belirtilmiştir. Performansı puanı düşük personelin motivasyonu daha da düştüğü, düşük ve orta gelirli ülkelerde bu ödemeye karşı pozitif düşünceler vardır. Ancak gelişmiş ülkelerde uygulanacak bir yöntem olmadığı vurgulanmıştır (Eldridge ve Palmer, 2009; Ireland ve ark., 2011; Soeters ve ark., 2006; Emmert ve ark., 2012; Cometto, 2008).

3. Sonuç

Performansa Dayalı Ödeme Sistemine ilişkin aşağıda verilen sonuçlara ulaşılmıştır. Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemi uygulandıktan sonra etik dışı birtakım davranışın gelişmesine sebep olmuştur. Bunlar:

- Üstlerin aslarına az performans yazarak az ödemeye cezalandırılmasıyla dolaylı yoldan mobinge sebep olmuştur.
- Tetkik sayıları, muayene sayısı ve muayene oda sayısında artış, sevk oranlarında azalmalar meydana gelmiştir.
- Haksız rekabete sebep olup takım ruhuna zarar vermiştir.
- Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemiyle beraber cerrahi branşlar, dâhili branşlardan daha fazla gelir getirmiştir.
- Ameliyathane biriminde daha fazla performans gerçekleşmektedir.
- Derinlemesine yapılan görüşmelerin ortaya koyduğu diğer bir önemli husus ise, uygulamaların, hekimler üzerinde, endişe, stres, tükenmişlik duygusu ve psikolojik huzursuzluk şeklinde sorunlara yol açmasıdır.
- Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemiyle beraber hekimlerin hastasına daha az vakit ayırması ve daha hızlı tedavi etmesiyle beraber hata yapma riskini artırmıştır. Böylece “Malpractice” kavramı daha çok gündeme gelmiştir.
- PDEÖS, her yıl toplam maliyetlerin gittikçe artırdığını vurgulamıştır.
- Doktorlar daha çok hasta bakıp daha az vakit ayırması hizmet kalitesini niteliğini bozmuştur.

Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemi dezavantajları yanı sıra avantajları da vardır.

- Motivasyon ve teşvik aracıdır.

- İşgücü devri ve İşe devamsızlığı azaltır.
- Karlılık ve verimi artırır.
- Ücret açısından örgüte esneklik kazandırır.

Genel olarak araştırma sonucunda ulaşılan en önemli çıktı PDEÖS sistemi, düşük ve orta gelirli ülkelerin kullandığı ödeme sistemidir. Türk Sağlık sistemine uygun olan bir ödeme sistemi olmadığı yönünde vurgular daha ağır basmaktadır.

4. Kaynakça

- Akçakanat, T., (2013), “Üniversite Hastanelerinde Çalışan Öğretim Üyelerinin Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemine Yönelik Tutumları Üzerine Bir Araştırma”, Süleyman Demirel Üniversitesi (Yayımlanmış Doktora Tezi), Sosyal Bilimler Enstitüsü, Isparta.
- Aytekin, S. (2011). “Yatak işgal oranı düşük olan sağlık bakanlığı hastanelerinin performans ölçümü: Bir veri zarflama analizi uygulaması”, Uludağ Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi Cilt/Vol. XXX, Sayı/No. 1, 2011, S. 113-138.
- Bal, V. (2010) Bilgi Sistemlerinin Sağlık İşletmeleri Performanslarına Etkilerinin Veri Zarflama Analizi Ölçümü: Türkiye’deki Devlet Hastanelerinde Bir Araştırma (Yayımlanmış Doktora Tezi), Süleyman Demirel Üniversitesi/ Sosyal Bilimleri Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı.
- Bal, V., & Bilge, H. (2013). “Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde Veri Zarflama Analizi ile Etkinlik Ölçümü”, *Manas Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2(2), 1-14.
- Başar, E., (2014), “Sağlık Bakanlığı Kamu Hastanelerinde Performansa Dayalı Ek Ödeme Sisteminin Sağlık Personelinin Motivasyonu ve Hizmet Kalitesine Olan Etkisinin Bursa Örneğinde İncelenmesi”, Beykent Üniversitesi (Yayımlanmış yüksek Lisans Tezi), Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Bayraktutan Y. ve Pehlivanoglu, F. (2012) “Sağlık İşletmelerinde Etkinlik Analizi: Kocaeli Örneği”, Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 23, S. 131.
- Cometto, G. 2008. “Discussion paper on performance-based financing”, Save the Children Policy Department Health & HIV Team, Save the Children, Uk.
- Çakır, Ö. ve Sakaoğlu, H.H. (2014), “Sağlık Çalışanlarının Performansa Dayalı Ek Ödeme Sisteminde Ücret Adaleti Algısı: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Örneği”, *Çalışma İlişkileri Dergisi*, Cilt 5, Sayı 1, Sayfa: 1-21.
- Çakmak, M., Öktem, M. K., & Ömürgönülşen, U. (2009). “Türk kamu hastanelerinde teknik verimlilik sorunu: Veri zarflama analizi tekniği ile sağlık bakanlığı’na bağlı kadın doğum hastanelerinin teknik verimliliklerinin ölçülmesi” *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 12(1), 1-36.
- Çankaya, M., (2013), “Sağlık Bakanlığı ile “Birlikte Kullanım ve İş birliği Protokolü” Uygulamasına Giden Üniversite Hastanelerinde Performansa Dayalı Ek Ödeme Sisteminin Personel Verimliliğine Etkisi (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Örneği)”, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi (Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi), Sosyal Bilimler Enstitüsü. Muğla
- Çankaya, M. (2017). Hastane çalışanlarının performansa dayalı ek ödeme sistemine ilişkin görüşleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araş-

- tırma Hastanesi'nde bir araştırma. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 4(4), 272-282.
- Demir, R., (2013), "Performansla İlişkili Ücretlendirme ve Kamu Hastanelerinde Uygulanan Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemine Yönelik Hekim Tutumlarına İlişkin Bir Araştırma", İstanbul Üniversitesi (Yayımlanmış doktora tezi), Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Demircan, M., (2016), "Sağlık Sektöründe Döner Sermaye Yapısı", (Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi) Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Nevşehir.
- Erdogan, M., & Yildiz, B. (2015). "Sağlık İşletmelerinde Finansal Oranlar Aracılığıyla Performans Ölçümü: Hastanelerde Bir Uygulama", *Kafkas University. Faculty Of Economics And Administrative Sciences. Journal*, 6(9), 129.
- Elderidge C. and Palmer, N. 2009. "Performance-based payment: some reflections on the discourse, evidence and unanswered questions", *Health Policy and Planning*, 24:160–166 doi:10.1093/heapol/czp002, Oxford University Press in association with The London School of Hygiene and Tropical Medicine.
- Emmert, Eijkenaar, F. and Kemter, H. 2012. "Economic evaluation of pay-for-performance in health care: a systematic review", Springer, *Eur J Health Econ* (2012) 13:755–767 DOI 10.1007/s10198-011-0329-8.
- Gülcü, A., Coşkun, A., Yeşilyurt, C., Coşkun, S., & Esener, T. (2004) "Cumhuriyet Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi'nin Veri Zarflama Analizi Yöntemiyle Göreceli Etkinlik Analizi", *C.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, Cilt.5, Sayı.2
- Kart, E. 2013. "Sağlıkta Dönüşüm Sürecinde Performansa Dayalı Ücretlendirmenin Hekimler Üzerindeki Etkisi", *Çalışma ve Toplum Dergisi*.
- Kılıç, G., (2012), "Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi), Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı Hastane ve Sağlık Kuruluşları Yönetimi Programı, İzmir.
- Kızılkın, A.Ç., Öztürk, G. ve Yıldırım, N. (2012), "Sağlıkta Dönüşümde Performans olayları", *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 11(6), 761-764.
- Kocakanat, İ.C. (2018), "Sağlık Kuruluşlarında Ödeme Yöntemleri ve İkinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Performansa Dayalı Ek Ödeme Uygulaması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi), Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir.
- Koçyiğit Ç.S. ve Karadoğan, N. (2017), "Sağlık İşletmelerinde Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemi (PDEÖS) ve Maliyetlere Etkisi: Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Örneği", *İşletme Araştırmaları Dergisi*, DOI: 10.20491/isarder. 256

- Korku, C., (2010), “Performansa Dayalı Ek Ödeme Sisteminin Hastane Hizmet Kalitesine Etkisi: Hastane Yöneticileri ve Sağlık Personelinin Değerlendirmeleri”, Hacettepe Üniversitesi (Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi), Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Lee C. Lee K.R. and Lim, B.I. 2011. “Malmquist Productivity Analysis Using DEA Frontier in Stata”, Stata Conference Chicago, S. 1-7.
- Okursoy, A. ve Özdemir, M. (2015). Veri Zarflama Analizinde Homojen Olmayan Karar Verme Birimi Problemi için Kümeleme Analizi Yaklaşımı. *Ege Academic Review*, 15(1).
- Sülkü, S.N. (2011), “Performansa Dayalı Ek Ödeme Sisteminin Kamu Hastanelerinin Verimliliği Üzerine Etkileri”, Maliye Dergisi y Sayı 160, S. 243.
- Soeters, R., Habineza, C., & Peerenboom, P. B. (2006). Performance-based financing and changing the district health system: experience from Rwanda. *Bulletin of the World Health Organization*, 84(11), 884-889.
- Ireland, M., Paul, E., & Dujardin, B. (2011). Can performance-based financing be used to reform health systems in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 89(9), 695-698.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, (2007), “Sağlıkta Performans Yönetimi: Performansa Dayalı Ek Ödeme Sistemi”, Onur Matbaacılık Ltd. Şti, Ankara.

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V

Editörler

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Canan Demir

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-844-0

9 789754 478440