

Süleyman Demirel Üniversitesi

Journal of Health Sciences

Sağlık Bilimleri Dergisi

Yıl / Year: 2020

Cilt / Volume: 11

Sayı / Number: 1



ISSN 2146-1937 | e-ISSN 2146-247X



Süleyman Demirel Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Dergisi

Cilt 11
Sayı 1
2020

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yayınıdır.
Official Journal of Health Sciences Institute

ISSN: 2146-1937
e-ISSN: 2146-247X

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi adına / on behalf of Suleyman
Demirel University
Prof. Dr. İlker Hüseyin Çarıkçı, Rektör

Baş Editör / Editor in Chief

Nilgün Gürbüz (Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü)

Yayın Türü / Publishing Type

Yerel, süreli yayındır. Yılda 4 kez elektronik ortamda yayınlanır.

İletişim / Contact

SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi Yayın Kurulu Sekreterliği
32260 / ISPARTA

Telefon: 0246 211 87 71/72

Faks: 0246 237 03 63

E-posta: saglikbilimleridergisi@sdu.edu.tr

saglikbilimleridergisi@gmail.com

Web: http://sdu.dergipark.gov.tr/sdusbed

Editör Kurulu / Editorial Board

Bulem Üreyen Kaya (SBE Müdür Yardımcısı)

Hossein Asgarpour

Hikmet Orhan

Yalçın Erzurumlu

Kamile Kabukcuoğlu

Emel Demirbağ

Kapak ve Sayfa Tasarımı / Cover and Page Design

Tuba Ayyıldız

Dergisinin Tarandığı İndex ve Özler / Indexing

TUBİTAK / ULAKBİM TR Dizin

EBSCO

ARAŞTIRMAX

TÜRK MEDLINE

DRJI

ASOS

AKADEMİK TÜRK DERGİLERİ İNDEKSİ

Dizgi / Composing

Tuba Ayyıldız

Yazım Kontrol / Spell Check

Tahir Keskin

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal Of Health Sciences

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yayınıdır.
Official Journal of Health Sciences Institute

Baş Editör / Editor in Chief

Nilgün Gürbüz (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ABD)

Editör Kurulu / Editorial Board

Nilgün Gürbüz (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ABD)

Bülem Üreyen Kaya (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Endodonti ABD)

Hossein Asgarpour (Çanakkale 18 Mart Üniv. Sağlık Yüksekokulu Cerrahi Hast. Hemşireliği ABD)

Hikmet Orhan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD)

Yalçın Erzurumlu (Süleyman Demirel Üniv. Eczacılık Fak. Biyokimya ABD)

Kamile Kabukcuoğlu (Akdeniz Üniv. Hemşirelik Fak. Doğum ve Kadın Hast. Hemşireliği ABD)

Danışma Kurulu / Advisory Board

Ahmet Akkaya (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD)

Ahmet Rıfat Örmeci (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD)

Arap Sedat Soyupek (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Üroloji ABD)

A. Diljin Keçeci (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Endodonti ABD)

Buket Arıdoğan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji ABD)

Cem Çetin (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Spor Hekimliği ABD)

Derya Yıldırım (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ağız Diş Çene Radyolojisi ABD)

Duru Kuzugüdenlioğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD)

Emine Elif Özkan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Radyoloji Onkolojisi ABD)

Ercan Vural (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD)

Funda Yıldırım Baş (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Aile Hekimliği ABD)

F. Yeşim Kırcıoğlu (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Peridonti ABD)

Güçhan Alanoğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları-Hematoloji ABD)

Gülperi Koçer (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD)

Halil Aşçı (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji ABD)

Hasan Çetin (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Neonatoloji ABD)

Hasan Yasan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD)

Hikmet Orhan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD)

Hilmi Baha Oral (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD)

Mehmet Şahin (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları-İmmünoloji ABD)

Mehmet Yıldırım (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD)

Mekin Sezik (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi ABD)

Mustafa Asım Aydın (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD)

Mustafa Çağrı Savaş (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi ABD)

Mustafa Kayan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Radyoloji ABD)

Mustafa Nazıroğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Biyofizik ABD)

Mustafa Yıldız (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Nükleer Tıp ABD)

M. Cem Koçar (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD)

Nermin Karahan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Patoloji ABD)

Nesimi Kişioğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı ABD)

Nilüfer Ş. Calapoğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Genetik ABD)

Onur Kaya (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji ABD)

Önder Tomruk (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Acil Tıp ABD)

Pakize Kırdemir (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD)

Ramazan Erdem (Süleyman Demirel Üniv. İktisadi Ve İdari Bilimler Fak. Sağlık Kur. Yön. ve Org. ABD)

Rasih Yazkan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Göğüs Cerrahisi ABD)

R. Banu Ermiş (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Diş Hastalıkları ve Ted. ABD)
Serhat Gürpınar (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Acil Tıp ABD)
Serpil Savaş (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD)
Süleyman Kutluhan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Nöroloji ABD)
S. Hakan Tuna (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Protetik Diş Tedavi ABD)
Tolga Atay (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji ABD)
Turhan Yavuz (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kalp ve Damar Cerrahisi ABD)
Vahit Yiğit (Süleyman Demirel Üniv. İktisadi ve İdari Bilimler Fak. Sağlık Yönetimi ABD)
Zeynep Dilek Aydın (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları-Geriatri ABD)
Zuhal Kırzıoğlu (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Pedodonti ABD)

SDÜ SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. GENEL BİLGİLER

SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün yayın organıdır. Hakemli bilim yazılarının yayımlandığı hakem-denetimli bir dergidir. Yılda 4 sayı halinde yayınlanır. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi sağlığın her dalı ile ilgili retrospektif, prospektif veya deneysel çalışmaları, olgu bildirimlerini, derlemeleri, editöre mektupları, orijinal görüntüleri, kongre, kurs, seminer, haber ve duyuruları, araştırmaların özetlerini ve güncel sağlık gündemindeki konuları yayımlar. Yayıncılar, reklamı verilen ticari ürünlerin açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve konuyla ilgili sorumluluk kabul etmemektedir. Uluslararası standartlar göz önüne alındığında bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeler ve değerlendirilen makalelerde bu kurallara uygunluğun kontrol edilmesi, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.

Dergimize gönderilen makalelerin formatında birlik sağlamak amacıyla aşağıdaki rehber oluşturulmuştur.

Lütfen göndereceğiniz makaleleri bu kurallara uygun olarak gönderiniz. Bu amaçla hazırlanan "Ön Kontrol Onay Formu"nun, sorumlu yazar tarafından eksiksiz olarak doldurularak ve ıslak imza ile imzalanarak makale gönderim aşamasında diğer formlarla (Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu, Yazar Katkı Formu) birlikte sisteme yüklenmesi gerekmektedir. "İntihal Raporu"nun oranını gösteren rapor sayfası, sorumlu yazar tarafından ıslak imza ile imzalanarak sisteme yüklenmelidir.

Makalenin gönderiminde sisteme yüklenmesi ZORUNLU formlar:

A. Gönderi Dosyaları*;

*Gönderi dosyalarının tamamı, okunaklı şekilde taranarak PDF formatında sisteme yüklenmelidir.

- 1) Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu
- 2) Yazar Katkı Formu
- 3) Ön Kontrol Onay Formu
- 4) İntihal Raporu
- 5) Etik Kurul Onay Belgesi (çalışmada gerekliliğine bağlı olarak)

B. Makale Dosyaları**;

**Makale dosyalarının tamamı, uygun dosya ismi ve içerikte WORD formatında sisteme yüklenmelidir.

- 1) Başlık sayfası dosyası (Türkçe ve İngilizce makale başlığı, uygun özellikte kısa başlık, yazar isim ve kurum bilgileri, sorumlu yazar iletişim (posta adresi, telefon numarası, varsa fax numarası, e-posta adresi) bilgileri, varsa teşekkür, destekleyen kişi-kurum-kuruluş bilgileri, çalışmanın çıktılarının daha önce bilimsel platformlarda yer alıp yer almadığı).
- 2) Ana metin dosyası (Türkçe ve İngilizce makale başlığı, özet, anahtar kelimeler, abstract, key words, ana metin, kaynaklar, varsa şekil yazıları).
- 3) Tablolar dosyası (Her bir tablo ayrı sayfada olacak şekilde bu dosya içinde yer almalıdır. Tablolar Arabik rakamla (1,

2, 3...) numaralandırılmalı, üst yazısı ve varsa dipnotları ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

4) Şekiller (Fotoğraf, grafik ve şemaların tümü şekil olarak kabul edildiğinden orijinal boyutunda, 300 dpi çözünürlükte ve JPEG formatında sisteme ayrı ayrı yüklenmelidir. Şekil numaraları Arabik rakamla (1, 2, 3...) metin içerisinde belirtilmelidir. Şekil yazıları ana metin dosyası içerisinde kaynaklardan hemen sonra, şekil numaraları ile birlikte yer almalıdır.

Makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken temel kurallar:

1. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.
2. Dergimize yayınlanmak için gönderilen çalışmaların başka herhangi bir dergide yayınlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Yazar(lar), dergiye gönderdikleri yazıları değerlendirme süreci tamamlanmadan başka bir dergiye göndermeyeceklerini kabul ve taahhüt eder(ler).
3. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, Ön Kontrol Onay Formu'na uygun olarak yüklenmeyen makaleleri reddetme hakkına sahiptir.
4. Değerlendirilmek üzere dergimize gönderilen araştırma sonuçlarının bir kısmı daha önce bilimsel platformlarda yayınlanmış / sunulmuş ise, bu bilimsel platformun adı, araştırmanın yayınladığı / sunulduğu yayının bilgisi (dergi vs.), yayınlanan / sunulan tarih ve varsa yer (şehir / ülke) bilgisi başlık sayfasında mutlaka belirtilmelidir.
5. Makalenin sorumlu yazar(lar)ı, yayınlanmak üzere dergimize gönderilen çalışmalarında, alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmelidir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazar(lar)a aittir.
6. Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>) kurallarına göre düzenlenmelidir.
7. Makalenin sorumlu tüm yazarları; bilimsel katkı ve sorumluluklarını, çıkar çatışması olmadığını, varsa araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş ve ilaç-gereç firmalarının yapıldığını teşekkür kısmında bildirmelidir.
8. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun güncel Türkçe Sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.
9. Bilimsel ve etik sorumluluk tamamen yazar(lar)a aittir.
10. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ödenmez.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Dergi ile iletişim görevini yapan sorumlu yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

"İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki

Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesi aranmalıdır. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlardan, bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş Olur” (Informed Consent) aldıklarını kurum, tarih ve numarası ile birlikte “Materyal-Metot” bölümünde beyan etmelidirler.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlardan, akalenin Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını kurum, tarih ve numarası ile birlikte “Materyal-Metot” bölümünde beyan etmelidirler.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “Bilgilendirilmiş Olur” (Informed Consent) alınmalıdır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve / veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (danışman, diğer anlaşmalar), başlık sayfası dosyasında belirtmelidirler.

4. YAYIN HAKKININ DEVRİ

Yazarlar, yayın telif hakkını SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi'ne devretmelidirler. Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı, 1976 Copyright Act'e göre yayıncı kuruma aittir. Bu devir, yazının yayına kabulü ile bağlayıcı hale gelir. Yazıların içeriği tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazar(lar) makale içeriğini ithenticate intihal programı ile taramak ve ilgili raporu gönderi dosyaları arasında sisteme yüklemekle yükümlüdür. Bu kapsamda, makalede yazar kurum isimleri ve adres bilgileri, teşekkür kısmı (varsa) ve kaynaklar hariç olmak üzere tümünün benzerlik oranı %25'in altında olmalıdır. Ayrıca makalede 10 kelimedenden daha fazla örtüşme içeren metin kısmı yer almamalıdır.

Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez. Yayınlanan materyal, kısmen veya tamamen Sağlık Bilimleri Dergisi'nin yazılı izni olmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle azarların sorumluluğundadır. Yazarlar ekte sunulan “Yayın Hakları Devir Formu”nu doldurup, on-line olarak, <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> adresine makale ile birlikte göndermelidirler. (YAYIN HAKLARI DEVİR FORMU YAZINIZIN GÖNDERİM AŞAMASINDA ZORUNLU FORMLAR SEKMESİNDE BULUNMAKTA OLUP DOSYANIN BİLGİSAYARINIZA KAYDI MÜMKÜNDÜR. DOLDURULMUŞ FORM YİNE AYNI BÖLÜMDEN GERİ YÜKLENECEKTİR.)

5. YAZIM KURALLARI

Yazar(lar), makalelerini SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi'ne gönderirken Türkçe imla kurallarına (İngilizce makalelerde İngilizce gramer kurallarına) ve derginin yazım kurallarına uymakla yükümlüdür. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, yazım kurallarına uymayan makaleleri reddetme hakkına sahiptir.

Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalıdır. “Times New Roman” yazı stilinde 12 punto büyüklüğünde,

siyah renkte, 1,5 satır aralığında, iki yana yaslı, paragraf girintisi bırakılmayacak şekilde hazırlanmalıdır. Makalenin ana metninde tüm sayfalar 1'den başlayarak sağ alt köşeden numaralandırılmalıdır.

Makale Türkçe imla ve noktalama kurallarına uygun şekilde yazılmalıdır. Örneğin;

- Noktalama işaretlerinden sonra tek boşluk bırakılmalıdır;
- % işareti ile sayı arasında boşluk olmamalıdır;
- Ondalık sayılar için ,02 yerine 0,02 yazımı kullanılmalıdır.
- Sayı ve % işareti arasında, g / L yazılışında, =, +, < işaretlerinden önce / sonra boşluk olmamalıdır..

Anatomik terimler Latince yazıldığı gibi kullanılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Türkçe karşılığı olan yabancı sözcüklerin kullanımından kaçınılmalıdır. İlaçların jenerik ya da kimyasal isimleri kullanılmalıdır.

Kısaltmalar kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için “Bilimsel Yazım Kuralları” (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers, <https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>) kaynağına başvurulabilir.

5.1. Başlık sayfası dosyası

Başlık sayfası dosyası makaleden ayrı olarak hazırlanmalı sisteme ayrıca başlık sayfası olduğu belirtilerek yüklenmelidir. Kör hakemlik uygulaması nedeniyle ana metin içinde kurum ve kuruluş isimlerine ya da yazarların kimliğini ya da çalıştıkları kurumları ortaya çıkaracak bilgilere yer verilmemektedir. Bu sebepten ana metinde verilemeyen bu tür bilgiler başlık sayfasında yer alır.

Başlık sayfasında bulunması gereken kısımlar;

5.1.1. Yazının başlığı

Başlık sayfasında, yazının Türkçe ve İngilizce başlığı her kelimenin ilk harfleri büyük olacak şekilde (bağlaçlar hariç) yazılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır (Kabul edilmiş standart kullanımlar hariç).

5.1.2. Kısa başlık

Başlık sayfasında, 40 karakteri (her harf ve boşluk bir karakter sayılır) geçmeyecek şekilde makalenin ana dilinde kısa başlık yazılmalıdır.

5.1.3. Yazarlar

Yazıda sadece çalışmaya doğrudan katkısı bulunan yazarlar yer almalıdır.

Yazarların ad ve soyadları, bağlı oldukları kurum ile birlikte, yer aldığı il de belirtilerek yazılmalıdır.

İletişim kurulacak sorumlu yazarın iletişim bilgileri yazılmalıdır (yazarın adı, soyadı, açık adresi, iş ve / veya cep telefon numarası, e-posta adresi).

5.1.4. Çalışmanın yapıldığı yer

Ana metinde kör hakemlik için gerekli olan çalışmaların yapıldığı yer, klinik, anabilim / bilim dalı, enstitü ve / veya kuruluşun adı XXX şeklinde yazılarak saklı tutulmalıdır. Bu ifadeler başlık sayfasında açık olarak verilmelidir. YAYIN

SIRASINDA XXX şeklindeki ifadeler değiştirilecektir.

5.1.5. Çalışmanın desteklenmesi

Çalışmayı destekleyen fon ve kuruluşlar başlık sayfasında belirtilmelidir. Çalışmanın herhangi bir kongrede sunulması planlanıyor ya da daha önce poster ya da sözlü sunu şeklinde sunulduysa kongrenin adı, zamanı (gün / ay / yıl) ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

5.1.6. Teşekkür

Yazar(lar) gerekli gördüklerinde yazıya katkıları yazarlık düzeyinde olmayan kurum ya da kişilere teşekkür yazabilirler. Burada, teşekkür edilen kurum / kişilerin katkıları (parasal ya da araç gereç desteği, teknik yardım gibi) açıklıkla belirtilmelidir (örneğin; ‘bilimsel danışmanlık’, ‘taslakta düzeltme’, ‘veri toplama’, ‘klinik araştırmaya katılma’ gibi).

5.2. Ana metin dosyası

Yazının ana metni sırasıyla; Türkçe ve İngilizce Makale Başlığı, Özet, Anahtar kelimeler, Abstract, Key words, Giriş, Materyal-Metot, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar alt başlıkları halinde ve takibinde varsa şekil yazılarını içerecek şekilde düzenlenmelidir.

5.2.1. Özetler; Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı her kelimenin ilk harfleri büyük olacak şekilde (bağlaçlar hariç) yazılmalıdır.

Yazının başlığı ile birlikte Türkçe ve İngilizce olmak üzere iki dilde yazılır. Yazının başlığı ve metin içindeki diğer başlıklar her kelimenin ilk harfleri büyük olacak şekilde (bağlaçlar hariç) yazılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır (Kabul edilmiş standart kullanımlar hariç). Türkçe ve İngilizce özetler ayrı sayfalarda yazılmalı ve özetlerin sonunda her iki dilden en az 2, en çok 5 anahtar sözcükler yer almalıdır. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır.

5.2.2. Giriş bölümünde yazının dayandığı temel bilgilere ve gerekçelere kısaca değinilmeli, son paragrafında amaç açık bir anlatımla yer almalıdır.

5.2.3. Materyal-metot bölümü gerekirse araştırma / hasta / denek grubu, araçlar, uygulama ve istatistik değerlendirme gibi alt başlıklara göre düzenlenmelidir. Bu bölüm çalışmada yer almayan birisinin de rahatlıkla anlayabileceği açıklıkta yazılmalıdır.

5.2.4. Bulgular bölümünde ana bulgular istatistiksel verilerle desteklenmiş olarak eksiksiz verilmeli ve bu bulgular uygun tablo, grafik ve şekillerle görsel olarak da desteklenmelidir.

5.2.5. Tartışma bölümünde çalışmanın bulguları, yurt içi ve yurt dışı ilgili çalışmaların sonuçları bağlamında tartışılmalı; genel bir gözden geçirmeyi değil, özgün bulguların tartışılmasını içermelidir.

5.2.6. Sonuçlar çalışmanın bulguları tartışmalar ışığında bir sonuca bağlanarak özet şekilde sunulmalıdır.

5.2.7. Kaynaklar

Dergilerin atf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Kaynak yazılımının düzgün olabilmesi için, makaleye ulaşılabilirliği sağlayacak bilgiler tam ve doğru olarak yer almalıdır. Her

derginin, kaynak yazım kuralları için uluslararası düzeyde bir standart oluşturarak, makalelerinde bu standartları uygulaması bu açıdan önemlidir. Kaynakların kullanılmasında seçici olunmalı ve çalışmaya katkı sağlayan kaynaklara yer verilmelidir. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi’nde yayınlanmış makaleye (varsa) atf yapılmalıdır.

Kaynaklar metin içinde gösterilirken şu kurallara uyulmalıdır:

1. Kaynakların ve yazılışlarının doğruluğundan yazarlar sorumludurlar.

2. Yazıda kullanılan referansların kolay yönetimi için EndNote® ya da benzeri bir program kullanılabilir. Kaynakların metin içindeki gösteriminde ‘Vancouver Stili’ kullanılmalıdır.

3. Kaynaklar makalede yer alış sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda parantez “()” işaretiyle noktalama işaretlerinden hemen önce belirtilmelidir. Örn: gösterilmiştir (5).

4. Eğer birden fazla kaynağa yer veriliyorsa, kaynaklar birbirinden aralarında bir boşluk olmayacak şekilde virgül kullanılarak ayrılmalıdır. İki den fazla peş peşe gelen kaynak var ise ilk ve son olanları, aralarına “-” işareti konarak verilmelidir. Örn: ...olduğu gösterilmiştir (1,2,7-9).

5. Metin içerisinde kaynak sahibi yazarın adına yer verilecekse gösterim iki şekilde olabilir;

a) Kaynağın cümle içerisinde doğrudan yer aldığı durumlarda; en fazla iki yazardan oluşuyorsa, yazarların soyadları arasına “ve” koyularak ve akabinde “()” içerisinde referans numarası yazılarak kullanılmalı, daha sonra cümle tamamlanmalıdır.

Örn: Öztürk ve Eryılmaz (5)...

b) Kaynağın cümle içerisinde doğrudan yer aldığı durumlarda; üç veya daha fazla yazardan oluşuyorsa, ilk yazarın soyadına “ve ark.” eklenerek (yabancı yayın ise “et al.”) ve akabinde “()” içerisinde referans numarası yazılarak kullanılmalı, daha sonra cümle tamamlanmalıdır.

Örn: Öztürk ve ark. (5)...

Kaynaklar bölümünde yazarların tam soyadları ve adlarının ilk harfleri yazılmalıdır. Adın ilk harfi büyük olacak şekilde yazıldıktan sonra nokta kullanılarak kaynak yazımına devam edilmelidir. Ayrıca yazar sayısı 6’dan fazla ise “ve ark.” (İngilizce için “et al.”) olarak kısaltılmalıdır.

Örn: 1. Öztürk H, Eryılmaz N. Likopenin prostat kanseri üzerindeki...

6. Kaynaklar 1,5 satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalı ve metin içinde yer alış sırasına göre numaralandırılmalıdır.

7. Dergi kaynaklarında yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilirken kitap kaynaklarında ise sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları belirtilmelidir. Dergi adları Index Medicus’ta kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır.

8. Basılmamış kongre bildirimleri, kişisel deneyimler ve basılmamış hiçbir yayın kaynak olarak gösterilmemelidir. DOI, tek kabul edilebilir elektronik kaynaktır.

9. Kaynakça tanımlamaları ve örnekleri aşağıdaki gibi olmalıdır;

MAKALE;

Liaw S, Hasan I, Wade, V, Canalese R, Kelaher M, Lau P, et al. Improving cultural respect to improve Aboriginal health

in general practice: a multi-perspective pragmatic study. Aust Fam Physician. 2015;44(6):387-92.

KİTAP;

Johnson C, Anderson SR, Dallimore J, Winsler S, Warrell D, Imray C, et al. Oxford handbook of expedition and wilderness medicine. Oxford: Oxford University Press; 2015.

McLatchie GR, Borley NR, Chikwe J, editors. Oxford handbook of clinical surgery. Oxford: Oxford University Press; 2013.

e-KİTAP;

Hoffmann T, Del Mar C, Bennett S. Evidence-based practice across the health professions [Internet]. 3rd ed. Chatswood (NSW): Elsevier Australia; 2017 [cited 2019 Feb 14]. Available from: <https://www-clinicalkey-com-au.ezproxy.library.uwa.edu.au/#!/browse/book/3-s2.0-C20160032369>

KİTAP BÖLÜMÜ;

Bydder S. Liver metastases. In: Lutz S, Chow E, Hoskin P, editors. Radiation oncology in palliative cancer care. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 283-98.

e-KİTAP BÖLÜMÜ;

Meechan JG, Jackson G. Local anaesthesia for children. In: Welbury R, Duggal MS, Hosey MT, editors. Paediatric dentistry [Internet]. Oxford: Oxford University Press; 2018 [cited 2019 Jan 4]; p. 84-95. Available from: <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.library.uwa.edu.au/lib/uwa/reader.action?docID=5354016&ppg=103>

TEZ (basılı);

Ho SH. Preventative risk modelling and mapping of Murray Valley encephalitis virus and dengue virus in Western Australia [master's thesis]. [Perth (AU)]: University of Western Australia; 2015.

TEZ (elektronik);

Seale AC. The clinical and molecular epidemiology of streptococcus agalactiae in Kenya: maternal colonization and perinatal outcomes [dissertation on the Internet]. [Oxford (England)]: University Oxford; 2015 [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:6e7d952a-dc5b-4af0-b0bb-f2ae2184eed0>

WEB SAYFASI;

World Health Organization. Drinking water [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2015 Jun [cited 2018 Jul 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs391/en/>

KONFERANS / KONGRE / SEMPOZYUM BİLDİRİSİ;

Castillo RR, Abarquez RF, Aquino AV, Sy RG, Gomez LA, Divinagracia RA, et al. editors. 10th Asia Pacific Congress of Hypertension (APCH) 2014; 2014 Feb 12-15; Cebu City (Philippines). Florence (Italy): Monduzzi Editore, International Proceedings Division; c2014.

5.3. Tablolar dosyası

Her tablo bir sayfada yer alacak şekilde, tablolar tek ve ayrı bir word dosyası içerisinde sisteme yüklenmelidir. Tablo numarası ve başlığı, tablonun hemen üst kısmında yer almalıdır (her tablo için ayrı ayrı yazılmalıdır). Tablo ismi ilk

kelimenin ilk harfi büyük olacak şekilde cümle formatında yazılmalıdır.

Örnek: Tablo 1. Kruskal-Wallis ve Bonferroni t-test istatistiksel analiz sonuçları

Tüm tablolar Word programında kullanılan tablo sistemine uygun formatta hazırlanmalıdır. Hazırlanan tablo içerisinde gereksiz enter, tab kullanımı yapılmamasına özellikle dikkat edilmelidir.

Tabloda kullanılan kısaltmaların açıklamaları tablo altı dip not olarak yazılmalıdır.

Tabloda ondalık sayı kullanımında Türkçe metinde virgül, İngilizce metinde nokta kullanılmalıdır. Kullanılan % işareti ile sayı arasına boşluk bırakılmamalı; Türkçe’de % işareti kullanımında sayıdan önce, İngilizce’de % kullanımında sayıdan sonra yer almasına dikkat edilmelidir.

Daha önceden herhangi bir yerde basılmış bir tablo kullanılmış ise, yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama kısmında belirtilmelidir.

5.4. Şekiller

Şekiller, fotoğraf, grafik ve şemaların tümü şekil olarak kabul edildiğinden orijinal boyutunda, 300 dpi çözünürlükte (görseller renk ve ayrıntıları görülecek şekilde kontrast ve netliğe sahip olmalıdır) ve JPEG formatında sisteme ayrı ayrı yüklenmelidir. Şekil numaraları Arabik rakamla (1, 2, 3...) metin içerisinde belirtilmelidir. Şekil yazıları ana metin dosyası içerisinde kaynaklardan hemen sonra, şekil numaraları ile birlikte yer almalıdır.

6. YAZI TÜRLERİ ve ÖZELLİKLERİ

Dergilere yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri aşağıdaki kategorilerde olmalı ve belirtilen özelliklerde hazırlanmalıdır.

6.1. Orijinal Araştırma

Orijinal araştırma ve inceleme yazıları; prospektif, retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalardır. Metin kelime sayısı (Kaynaklar ve tablolar hariç) en fazla 3500 kelime olmalı ve bu sayı aşılmamalıdır.

Özet / Abstract; Türkçe ve İngilizce her bir özet en az 200 en fazla 250 sözcük olacak şekilde düzenlenmelidir. Amaç / Objective, Materyal- metot / Material-Method, Bulgular / Results, Sonuç / Conclusion, Anahtar Kelimeler / Key Words bölümlerinden oluşmalıdır.

Ana metin; giriş, materyal- metot, bulgular, tartışma, sonuç, kaynaklar bölümlerini içermelidir. 1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto “Times New Roman” karakteri kullanılarak word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir.

Kaynak sayısı en fazla 35 olmalıdır.

6.2. Derleme

Derleme yazıları, doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanmalıdır. Tıbbi özellik gösteren her

türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedeni olmalıdır. Metin kelime sayısı (Kaynaklar ve tablolar hariç) en fazla 4500 kelime olmalı ve bu sayı aşılmamalıdır.

Özet / Abstract; Türkçe ve İngilizce her bir özet en az 250 en fazla 300 sözcük olacak şekilde düzenlenmelidir. Amaç / Objective, Sonuç / Conclusion, Anahtar Kelimeler / Key Words bölümlerinden oluşmalıdır.

Ana metin; giriş, sonuç, kaynaklar bölümlerini içermelidir. 1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto "Times New Roman" karakteri kullanılarak yazılmış word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir.

Kaynak sayısı en fazla 50 olmalıdır.

6.3. Olgu Sunumu

Olgu sunumları, klinik değerlendirmeleri ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır. Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğrafla ve şemayla desteklenmiş olmalıdır. Metin kelime sayısı (Kaynaklar ve tablolar hariç) en fazla 1500 kelime olmalı ve bu sayı aşılmamalıdır.

Özet / Abstract; Türkçe ve İngilizce her bir özet en az 100 en fazla 150 sözcük olacak şekilde düzenlenmelidir. Amaç / Objective, Olgu / Case, Sonuç / Conclusion, Anahtar Kelimeler / Key Words bölümlerinden oluşmalıdır.

Ana metin; giriş, olgu sunumu, tartışma, sonuç, kaynaklar bölümlerini içermelidir. 1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto "Times New Roman" karakteri kullanılarak word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir.

6.4. Editöre Mektup

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren yazılardır. Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olduğu belirtilmeli. Mümkün olduğunca eleştirilen yazının yazar(lar)ınca verilen yanıtlar, ile birlikte yayınlanır.

1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto "Times New Roman" karakteri kullanılarak word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir. En fazla 500 sözcükten oluşan yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur.

On-line Yazışma Adresi:

Yazışmalar ve makale gönderimleri <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> adresinden on-line olarak yapılmaktadır. Gönderilen her makale için yazının alındığı e-posta yolu ile teyit edilecektir. Sorumlu yazar, "Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidirler.

Yayın Hakkının Devri:

Yazarlar, yayın telif hakkını Sağlık Bilimleri Dergisi'ne devretmelidirler. 1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncı kuruma aittir. Bu devir, yazının yayına kabulü ile bağlayıcı hale gelir. Yazıların içeriği tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez. Basılan materyalin hiçbir kısmı Sağlık Bilimleri Dergisi'nin yazılı izni olmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Yazarlar ekte sunulan "Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, on-line olarak, <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> adresine makale ile birlikte göndermelidirler.

7. DEĞERLENDİRME

Dergiye gönderilen yazıların, ilk olarak dergi formatına uygunluğuna bakılır. Derginin formatına uymayan yazılar, başka bir inceleme yapılmaksızın değerlendirme aşamasına geçmeden reddedilir. Yayın için incelenecek her yazı için yurt içi ya da yurt dışından en az 2 hakem (danışma kurulu dışından da hakem atanabilir) atanır. Yazılar taşıdıkları önem, orijinallik ve bilimsel geçerlilik dikkate alınarak değerlendirilir. Bu incelemeden geçen yazılar, yayın kurulu tarafından tekrar değerlendirilir. Yayın kurulu, yayınlamak için kabul ettiği yazılarda, yazının içeriğini değiştirmeden metinde gerekli düzenlemeleri yapabilir. Dergi, yazılarda düzeltme yapmak, biçiminde değişiklikler istemek ve yazarların bilgisi dâhilinde kısaltma yapmak yetkisine sahiptir. Yazarlardan istenen düzenlemeler yapılmaya kadar ilgili yazılar yayına alınmayacaktır. Makale yayınlanmak üzere dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbiri, tüm yazarların yazılı onayı olmadan isim listesinden silinemez. Aynı şekilde hiçbir isim, yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez. Gönderilen yazılar Yayın Kurulu'nun onayı ile yayınlanmak üzere sıraya alınır. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve ekleri (fotoğraflar, tablolar, şekiller, CD, disket vb.) geri gönderilmez.

SDU JOURNAL OF HEALTH SCIENCES INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. GENERAL INFORMATION

SDU Journal of Health Sciences is the journal of the SDU Health Sciences Institute. It is a peer-reviewed journal in which peer-reviewed scientific articles are published. The journal is published in four issues per year. SDU Journal of Health Sciences publishes retrospective, prospective or experimental studies related to all branches of health, case reports, letters to the editor, original images, congresses, courses, seminars, news and announcements, abstracts of researches and topics that are on the current health agenda. The publishers do not give a guarantee regarding the descriptions of the advertised commercial products and do not assume responsibility concerning this issue. Considering the international standards, the principles to be followed during the preparation of an article and checking the compliance with these rules in the articles evaluated have significant importance in terms of increasing our scientific publication standards.

The following guideline has been formed with an aim to provide the integrity in the format of the articles sent to our journal. Please send your articles in accordance with these rules. The "Pre-Check Approval Form" prepared for this purpose must be completely filled out and signed with original signature by the corresponding author and uploaded to the system with other forms (Application and Copyright Transfer Form, Author Contribution Form) in the article submission phase. The "Plagiarism Report" page showing the rate of similarity must be signed with original signature and added to the system by the author.

The OBLIGATORY forms that must be uploaded to the system during the submission of the article:

A. Submission Files*;

*All submission files must be uploaded to the system in the PDF format by being scanned in a legible way.

- 1) Application and Copyright Transfer Form
- 2) Author Contribution Form
- 3) Pre-Check Approval Form
- 4) Plagiarism Report
- 5) Ethics Committee Approval Document (if necessary)

B. Article Files**;

**All article files must be uploaded to the system in the WORD format with an appropriate file name and content.

- 1) Title page file (the title of the article in Turkish and English, short title with appropriate format, author name and institution information, communication information of the corresponding author (mailing address, telephone number and, if any, fax number, e-mail address), if any, acknowledgments, supporting person-institution-organization information, whether the outputs of the study have previously been included on any scientific platform).
- 2) Main text file (the title of the article in Turkish and English, keywords, abstract, keywords, main text, references and, if any, figure texts).
- 3) Table file (each table must be included in this file in

a separate page.) Tables must be numbered with Arabic numerals (1, 2, 3...) and uploaded to the system with their cover letters and footnotes, if available.

4) Figures (since pictures, graphics and diagrams are all accepted as figures, they must be uploaded to the system separately with 300 dpi resolution and in the JPEG format. The numbers of the figures must be specified in the text with the Arabic numerals (1, 2, 3...). Figure texts must be included in the main text file with figure numbers just after the references.)

The basic rules to be followed during the preparation of the article:

1. The publication language of the journal is Turkish and English.
2. The articles submitted to our journal must not have been previously published, accepted for publication or be in the process of evaluation for publication in any other journal. The author accepts and undertakes not to submit the articles to another journal before the completion of assessment process.
3. SDU Journal of Health Sciences has the right to reject the articles that have not been uploaded inappropriate for the Pre-Check Approval Form.
4. If any part of the research results submitted to our journal for evaluation has been previously published / presented on any scientific platform, the name of this scientific platform, information of the publication where the research has been published / presented (journal etc.), publishing date and, if any, city / country information must be specified in the title page.
5. If the corresponding author(s) has used a picture, figure or table obtained from another source, the permission of the author, who has the right of publication, must be obtained and this permission must be provided in the text. The legal responsibility regarding this issue belongs to the author(s).
6. The format of the article must be prepared in accordance with rules of the 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>).
7. In the acknowledgements sections, all corresponding authors of the article must specify their scientific contributions and responsibilities, all potential conflicts of interests as well as the relevant financial aids and contributions in kind by including the names of the institutions, organizations and drug-material companies.
8. In the Turkish articles, the current dictionary of the Turkish Language Association or the address <http://www.tdk.org.tr> and the terms belonging to the own branches of Turkish medical associations must be taken as a basis.
9. The scientific and ethical responsibility belongs to the author(s).
10. No fee is paid for the articles published in the journal.

2. SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors must have a direct academic-scientific contribution in the article. The author responsible for the communication with the journal carries the responsibility for the final version of the article on behalf of all authors.

3. ETHICAL RESPONSIBILITY

For all studies conducted on “humans”, the conformity to the Helsinki Declaration Principles must be required. In the presence of this kind of studies, the authors must specify in the “Material-Method” section that they have conducted the study in accordance with these principles and received “Informed Consent” from the ethics committees of their institutions and individuals participating in the study together with information such as institution name, date and number.

If the study has included animals, the authors must specify in the “Material-Method” section that they have conducted the study in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals principles and protected the animal rights and received “Informed Consent” from the ethics committees of their institutions together with information such as institution name, date and number.

In case reports, the “Informed Consent” must be received from the patients without considering whether the identity of the patient is revealed.

If there is a direct-indirect commercial connection in the article or institution providing financial support for the study, the authors must specify that they do not have any commercial relationship with the used commercial products, pharmaceuticals, companies, etc. and / or if they do, they must define the type of this relationship (consultant, other agreements) in the title page file.

4. COPYRIGHT TRANSFER

The authors must transfer the copyright to the SDU Journal of Health Sciences. All kinds of copyrights of the articles accepted for publication belong to the publisher according to the 1976 Copyright Act. This transfer becomes binding with the acceptance of the article for publication. The content of the articles is entirely under the responsibility of the author. The author(s) is responsible for scanning the article content with authenticate plagiarism checker software and uploading the relevant report with the other files. In this context, the similarity rate must be lower than 25% for the whole content excluding the institution names and address information, acknowledgements (if any) and references. Furthermore, the part including the similarity for more than 10 words must not be included in the article.

No fee is paid to the authors for their articles published in the journal. The published material cannot be partially or completely used in any other journal etc. without the written permission of the Journal of Health Sciences. The opinions and suggestions in the articles are under the responsibility of the authors. Authors must fill out the enclosed “Copyright Transfer Form” and send it to the <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> address with the article online. (THE COPYRIGHT TRANSFER FORM IS INCLUDED IN THE OBLIGATORY FORMS TAB DURING THE SUBMISSION OF THE ARTICLE AND IT CAN BE RECORDED ON YOUR COMPUTER. THE FILLED OUT FORM WILL BE AGAIN REUPLOADED FROM THE SAME SECTION.)

5. SPELLING RULES

The author(s) is responsible for obeying the Turkish spelling rules, spelling rules of the journal and English grammar rules in English articles while submitting the articles to SDU Journal of Health Sciences. SDU Journal of Health Sciences has the right to reject the articles that do not follow the spelling rules.

The articles must be prepared as a Microsoft Word® document. “Times New Roman” font style with 12 pt and black color in addition to 1.5 line spacing, justified and no indent. In the main text of the article, all pages must be numbered from the bottom right corner starting from 1.

The article must be written in accordance with the Turkish spelling and punctuation rules. For example;

- Single space must be left after punctuations;
- There must be no space between the sign % and the number;
- For decimal numbers, 0.02 instead of .02 must be used.
- There must be no space between the number and %, in the spelling of g / L, before / after =, +, < signs...

Anatomical terms must be used as written in Latin. Terms written in English or another foreign language must be specified in quotation mark. The use of foreign words which have correspondence in Turkish must be avoided. Generic or chemical names of drugs must be used.

An abbreviation must be explained in parenthesis when it is firstly used in the article and that abbreviation must be used in the rest of the article. For internationally-used abbreviations, the “Scientific Style Format” (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers, <https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>) can be used.

5.1. Title page file

The title page file must be prepared independently from the article and must be uploaded by specifying that it is the title page. Due to blind peer review implementation, the names of the institutions and organizations or the information that can reveal the identities and institutions of the authors are not included in the main text. For this reason, such information that cannot be given in the main text is provided on the title page.

The sections to be included in the title page with general terms;

5.1.1. Article Title

On the title page, the Turkish and English title of the article must be written in a way that the first letters of every word are capital letters (except for conjunctions). Abbreviation must not be used in the title (except for the accepted standard uses).

5.1.2. Short title

On the title page, a short title must be written in the native language of the article. This short title must not exceed 40 characters (every letter and space are considered as characters).

5.1.3. Authors

Only the authors who have a direct contribution to the study must be included in the article.

The names and surnames of the authors must be written together with their institutions as well as the provinces.

The contact details of the corresponding author to be contacted must be written (name, surname, open address, business and / or mobile phone number, e-mail address).

5.1.4. Place of study

In the main text, the name of the place, clinic, department, institute and /or organization where the studies are conducted must be written as XXX and kept confidential. These statements must be explicitly given on the title page. DURING THE PUBLICATION the statements written as XXX will be changed.

5.1.5. Supports

The funds and organizations supporting the study must be specified on the title page. If the study is planned to be presented in any congress or if it has been previously presented as a poster or oral presentation, the name, place and date of the congress must be written (day / month / year).

5.1.6. Acknowledgements

When considered necessary, author(s) may add brief acknowledgements for those whose contributions to the article are not at author level but deserve to be mentioned. Here, the contributions of the acknowledged persons/institutions (financial or equipment aid, technical support etc.) must be clearly stated (scientific consultancy, 'editing of the draft', 'data collection', 'participation in clinical research' etc).

5.2. Main text file

The main text of the article must be arranged in a way to include Turkish and English Article Title, Summary, Keywords, Abstract, Material-Method, Results, Discussion, Conclusion, References subtitles and, if any, figure legends.

5.2.1. Abstracts; the English and Turkish title of the article must be written in a way that the first letters of each word are capital letters (except conjunctions).

The title of the article is written in two languages as Turkish and English. The first letters of each word in the title of the article and other titles in the text must be written with capital letters (except conjunctions). Abbreviation must not be used in the title (except for the accepted standard uses). Turkish and English abstracts must be written on separate pages and at the end of the abstracts, minimum 2 and maximum 5 keywords from both languages must be included. Words must be separated with comma (,).

5.2.2. Introduction section must briefly explain the basic information and justifications that the article is based on and the objective must be explicitly given in the last paragraph.

5.2.3. Material-method section must be organized according to subtitles such as research / patient / subject group, materials, implementation and statistical evaluation. This section must be written with clarity so that a person who has not been involved in the study may easily understand.

5.2.4. Results section must provide the main findings supported by statistical data and these findings must also be supported by tables, graphics and figures.

5.2.5. Discussion section must discuss the findings of the

study in the light of relevant national and international studies; this section must include the discussion of original findings, not a general review.

5.2.6. Conclusion section must summarize the findings of the study in light of the discussions.

5.2.7. References

Detecting the reference pages of journals accurately is directly related to writing the references correctly. The information that will provide access to the article must be written completely and correctly in order to enable correct reference writing. It is important for each journal to prepare international standards for reference writing rules and implement these standards in their articles. Being selective in the use of the references is important and references that contribute to the study must be included. An article published in SDU Journal of Health Sciences must be referred (if available).

The following rules must be followed when references are shown in the text:

1. Authors are responsible for the correctness of their references and spellings.

2. EndNote ® or a similar program may be used for easy management of references used in the article. 'Vancouver Style' must be used in the representation of the references in the text.

3. References must be written according to their reference order in the main text and specified just before the punctuations with parenthesis "()" at the end of the sentence. E.g.: is shown (5).

4. If more than one reference is used, the references must be separated with a comma, but not space, between them. If there are more than two references one after another, the first and last ones must be given by using a "-" sign between them. E.g.: ...is shown (1,2, 7-9).

5. If the name of the author of the reference will be included in the text, it can be used in two ways;

a) When the reference is directly included in the sentence; if there are maximum two authors, "and" must be used between the surnames of the authors and then the reference number must be written in "()", afterwards, the sentence must be completed.

E.g.: Öztürk and Eryılmaz (5)...

b) When the reference is directly included in the sentence; if there is more than three authors, "et al" must be added to the surname of the first author and then the reference number must be written in "()", afterwards, the sentence must be completed.

E.g.: Öztürk et al. (5)...

In the references section, author's surname and first letter of the name should be written. If the number of authors is more than 6, it must be abbreviated as "et al".

6. References must be written on a separate page with 1.5 line spacing and numbered according to their reference order in the text.

7. While the year, volume, starting and ending pages are included in journal references, only year, first and last pages must be specified in book references. Journal names must be abbreviated as used in the Index Medicus.

8. Congress papers, personal experiences, unpublished publications, theses and internet addresses must not be specified as references. DOI must be the only acceptable online reference.

9. Bibliography definitions and examples are as follows;

ARTICLE;

Liaw S, Hasan I, Wade, V, Canalese R, Kelaher M, Lau P, et al. Improving cultural respect to improve Aboriginal health in general practice: a multi-perspective pragmatic study. *Aust Fam Physician*. 2015;44(6):387-92.

BOOK;

Johnson C, Anderson SR, Dallimore J, Winser S, Warrell D, Imray C, et al. *Oxford handbook of expedition and wilderness medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2015.

McLatchie GR, Borley NR, Chikwe J, editors. *Oxford handbook of clinical surgery*. Oxford: Oxford University Press; 2013.

e-BOOK;

Hoffmann T, Del Mar C, Bennett S. Evidence-based practice across the health professions [Internet]. 3rd ed. Chatswood (NSW): Elsevier Australia; 2017 [cited 2019 Feb 14]. Available from: <https://www-clinicalkey-com-au.ezproxy.library.uwa.edu.au/#!/browse/book/3-s2.0-C20160032369>

BOOK CHAPTER;

Bydder S. Liver metastases. In: Lutz S, Chow E, Hoskin P, editors. *Radiation oncology in palliative cancer care*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 283-98.

e-BOOK CHAPTER;

Meechan JG, Jackson G. Local anaesthesia for children. In: Welbury R, Duggal MS, Hosey MT, editors. *Paediatric dentistry* [Internet]. Oxford: Oxford University Press; 2018 [cited 2019 Jan 4]; p. 84-95. Available from: <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.library.uwa.edu.au/lib/uwa/reader.action?docID=5354016&ppg=103>

DISSERTATION (hard copy);

Ho SH. Preventative risk modelling and mapping of Murray Valley encephalitis virus and dengue virus in Western Australia [master's thesis]. [Perth (AU)]: University of Western Australia; 2015.

TEZ (electronic);

Seale AC. The clinical and molecular epidemiology of streptococcus agalactiae in Kenya: maternal colonization and perinatal outcomes [dissertation on the Internet]. [Oxford (England)]: University Oxford; 2015 [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:6e7d952a-dc5b-4af0-b0bb-f2ae2184eed0>

WEB PAGE;

World Health Organization. Drinking water [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2015 Jun [cited 2018 Jul 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs391/en/>

CONFERENCE PROCEEDINGS;

Castillo RR, Abarquez RF, Aquino AV, Sy RG, Gomez LA,

Divinagracia RA, et al. editors. 10th Asia Pacific Congress of Hypertension (APCH) 2014; 2014 Feb 12-15; Cebu City (Philippines). Florence (Italy): Monduzzi Editore, International Proceedings Division; c2014.

5.3. Tables file

Each table must be placed on a page and uploaded to the system in a single and separate word file. The number and title of each table must be placed just above the table (they must be written for each table separately). The table name must be written in sentence format. The first letter of the first word must be the capital letter.

Example: Table 1. Kruskal -Wallis and Bonferroni t-test statistical analysis results

All tables must be prepared in a format appropriate for the table system used in the Word program. In the prepared table, unnecessary use of enter and tab must be avoided.

The explanations of the abbreviations used in the table must be written as footnotes under the table.

When using a decimal number in the table, a comma must be used in Turkish text and full stop must be used in English text. Space must not be used between the used % sign and number; % must be placed before the number in Turkish and % must be used after the number in English.

If the table that has been previously published in another source, written permission must be obtained, and this permission must be specified in the explanation section.

5.4. Figures

Figures, since pictures, graphics and diagrams are all accepted as figures, they must be uploaded to the system separately with 300 dpi resolution (images must have appropriate contrast and definition allowing to see the colors and details) and in the JPEG format. The numbers of the figures must be specified in the text with the Arabic numerals (1, 2, 3...). Figure texts must be included in the main text file with figure numbers just after the references.

6. ARTICLE TYPES AND CHARACTERISTICS

Article types to be submitted to the journal for publication must be included in the following categories and prepared in accordance with the specified characteristics.

6.1. Original Research

Original research and reviews are prospective, retrospective and all kinds of experimental studies. The text body (excluded references and tables) should not exceed 3500 words.

Abstract must be 200-250 words for each Turkish and English summary. It must include Objective, Material-Method, Findings / Results, Conclusion, Keywords sections.

The main text must include introduction, material-method, findings, discussion, conclusion and references sections. They must be prepared with "Times New Roman" font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document.

The reference number should be less than 35.

6.2. Review Article

Review articles must be prepared directly by the authors or invited authors. Review article can be prepared on any medical-related issues by covering the latest medical literature. If the author has published articles on the related issue, this is a reason for preference. The text body (excluded references and tables) should not exceed 4500 words.

Abstract must be 250-300 words for each Turkish and English summary. It must include Objective, Conclusion and Keywords sections.

The main text must include the introduction, conclusion and references sections. The review article must be prepared with “Times New Roman” font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document.

The reference number should be less than 50.

6.3. Case Report

Case reports are articles which present and discuss the characteristics of clinical evaluations and one or more cases which have scientific importance. They are rarely seen articles showing the difference in terms of diagnosis and treatment. They must be supported by a sufficient number of images and diagrams. The text body (excluded references and tables) should not exceed 1500 words.

Abstract must be 100-150 words for each Turkish and English summary. It must include Objective, Case, Conclusion and Keywords sections.

The main text must include the introduction, case presentation, discussion, conclusion and references sections. They must be prepared with “Times New Roman” font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document.

6.4. Letter to the Editor

These are the letters including various opinions, experiences and questions of the readers regarding the articles published in the journal in the recent year. The dedicated article must be specified by providing information such as date and number. These are published together with the responses of the author(s) of the article as far as possible.

They must be prepared with “Times New Roman” font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document. These letters must include maximum 500 words. They do not have a title or abstract sections.

Online Correspondence Address:

Correspondences and article submissions are performed from the <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> address online. For each submitted article, e-mail will be sent in order to confirm that the article has been received. The corresponding author must fill out “Application and Copyright Transfer Form” and send it to the journal with the study.

Copyright Transfer:

The authors must transfer the copyright to the SDU Journal of Health Sciences. According to the 1976 Copyright Act, any copyright of the articles accepted for publication belongs to the publishing institution. This transfer becomes binding with the acceptance of the article for publication. The content of the articles is entirely under the responsibility of the author. No fee is paid to the authors for their articles published in the journal. The published material cannot be partially or completely used in any other journal etc. without the written permission of the Journal of Health Sciences. Authors must fill out the enclosed “Copyright Transfer Form” and send it to the <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> address with the article online.

7. EVALUATION

Firstly, the articles submitted to the journal are evaluated for compliance with the journal format. The articles that do not comply with the format of the journal are rejected without any further examination. For every article to be reviewed for publication, minimum of 2 reviewers within the country or from abroad are assigned. A reviewer that is not on the board may also be assigned. The articles are evaluated according to their importance, originality and scientific validity. The examined articles are reevaluated by the editorial board. The Editorial Board can make the necessary arrangements in the articles that it accepts to publish without changing the content of the article. The journal has the authority to make corrections in the articles, to demand changes in their formats and to make abbreviations within the knowledge of the authors. The articles will not be published until the demanded revisions are made. After the article has been submitted to the journal for publication, none of the authors can be deleted from the name list without the written consent of all authors. No name can be added as author or the author order cannot be changed. The submitted articles are put in order for publication with the approval of the Editorial Board. The articles and enclosures (images, tables, figures, CD, diskettes, etc.) that are not accepted for publication are not returned.

İçindekiler / Table of Contents

Araştırma Makaleleri / Research Articles

Farklı İmmünesupresiflerin Böbrek Nakilli Hastaların Dental ve Periodontal Sağlığına Etkisi Effect of Different Immunosuppressives on Dental and Periodontal Health of Renal Transplant Patients <i>Bahar Füsün Oduncuoğlu, Emine Elif Alaaddinoğlu, Turan Çolak</i>	1-8
Staining Susceptibilities of Two Different Shaded Acrylic Denture Teeth and Effectiveness of Brushing Versus Denture Cleansers on the Stain Removal: An in Vitro Study İki Farklı Renkte Akrilik Dişin Renklenme Dirençleri ve Renklenmenin Uzaklaştırılmasında Protez Temizleyicilerine Karşın Fırçalamanın Etkinliğinin Değerlendirilmesi: in Vitro Bir Çalışma <i>Fatma A. Şanal, Hamiyet Kılınç</i>	9-14
Yeni 5 F “Terumo Glidesheath Slender” Arterial Kılıfın Radial Arter Spazmı Üzerine Etkisi The Effect of New 5 F “Terumo Glidesheath Slender” Arterial Sheath on Radial Artery Spasm <i>İsmail Ateş</i>	15-18
Öğretmen ve Öğretmen Adaylarının Diş Sürmesi Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi Determination of Knowledge Level of Teachers and Teacher Candidates about Tooth Eruption <i>Didem Öner Özdaş, Burcu Ece Kuru, Sevgi Zorlu</i>	19-23
Türkiye’de Hastane Verimliliğinin Meta Analiz Yöntemiyle Tespit Edilmesine Yönelik Bir Araştırma A Research on the Determination of Hospital Efficiency by Meta Analysis Method <i>Arzu Yiğit</i>	24-32
Effect of Gestational Diabetes Mellitus on Corneal Biomechanical Characteristics Gestasyonel Diabetes Mellitus’un Kornea Biyomekanik Özellikleri Üzerine Etkisi <i>Seyfullah Kan, Uğur Acar, Adnan Karaibrahimoğlu, Merve İnanç, Muhammed Kızılgül, Selvihan Beysel, Erman Çakal</i>	33-36
The Relationship Between Upper Third Molar Teeth and Maxillary Base Length Üst Üçüncü Molar Dişlerin Maksiller Kaide Uzunluğu İle İlişkisi <i>Sanaz Sadry, Cansu G. Koca</i>	37-42
Kanserli Hastalara Bakım Verenlerin Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Evaluation of Quality of Life of Caregivers for Patients With Cancer <i>Seda Kurt, Serap Ünsar, Özgül Erol</i>	43-48
Braket ve Ark Teli Tiplerinin Mandibular Anterior Çapraşıklığın Tedavi Süresine Etkilerinin İncelenmesi Examinations of Bracket and Archwire Types on Treatment Duration of Mandibular Anterior Irregularity <i>Burak Kale, Ahmet Yalçın Güngör</i>	49-53
Türk Dişhekimlerinin Endodontik Tedavi Prosedürlerindeki Yaklaşımlarının İncelenmesi Examination of Approaches of Turkish Dentists in Endodontic Treatment Procedures <i>Fatma Pertek Hatipoğlu, Ömer Hatipoğlu, Banu Arıcıoğlu</i>	54-64
Effect of Thin-Layer Graphene Doping on The Color and Surface Hardness of Dental Ceramic Doping Yöntemi ile İnce Bir Tabaka Grafen Uygulamasının Dental Seramiklerin Rengine ve Sertliğine Etkisi <i>Esra Kul, Funda Bayındır</i>	65-70
Investigation of Androgen Responsive Elements in Some Autophagy Related Genes via In Silico Analysis Otofaji ile İlişkili Bazı Genlerdeki Androjen Cevap Elementlerinin İn Silico Analiz ile Araştırılması <i>Yalçın Erzurumlu</i>	71-77
Günübirlik Cerrahi Tedavilerin 10 Yıllık Epidemiyolojik Analizi The Epidemiologic Analysis of Ambulatory Surgical Treatments During a 10-year Period <i>Çağrı Burdurlu, Volkan Dağışan, Fatih Cabbar</i>	78-81
Factors Affecting Survival in Metastatic Tumor Treatment Metastatik Beyin Tümörü Tedavisinde Sağlıkımı Etkileyen Faktörler <i>Kemal Ertlav, Serdar Ercan, Zeki Serdar Ataizi</i>	82-85
Langerhans Hücreli Histiositosis Olgularında Flor-18 Florodeoksiglukoz PET/BT’nin Rolü The Role of Fluor-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT in Cases of Langerhans Cell Histiocytosis <i>Tarık Şengöz, Aziz Gültekin</i>	86-91
Pentilentetrazol ile Siçanlarda Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Oksolamin Sitratinin Antikonvulsan Etkisi Anticonvulsant Effect of Oxolamine Citrate in Pentylene-tetrazole Induced Experimental Epilepsy Model in Rats <i>Mümin Alper Erdoğan, Oytun Erbaş</i>	92-99

Derlemeler / Reviews

L-Karnitin Depresyon Üzerinde Etkili Midir? Is L-Carnitine Effective on Depression? <i>Tuba Tekin, Aylin Ayaz</i>	100-106
Endodontik Doku Mühendisliğinde Nanoteknolojinin Kullanımı Use of Nanotechnology in Endodontic Tissue Engineering <i>Güzin Tülü, Bulem Üreyen Kaya</i>	107-111
Ozonun Oral Cerrahide Kullanımı: Güncel Yaklaşımlar Use of Ozone in Oral Surgery: Current Approaches <i>Ferhat Ayrancı, Mehmet Melih Ömezli, Damla Torul, Kadircan Kahveci, Hasan Akpınar</i>	112-119
Parkinson Hastalığı Patogenezinde Esansiyel Yağ Asitleri ve Kolesterolün Etkileri Effects of Essential Fatty Acids and Cholesterol in the Pathogenesis of Parkinson's Disease <i>Meltem Mermer, Hilal Yıldırım</i>	120-126



Farklı İmmünespresiflerin Böbrek Nakilli Hastaların Dental ve Periodontal Sağlığına Etkisi

Effect of Different Immunosuppressives on Dental and Periodontal Health of Renal Transplant Patients

Bahar Füsün Oduncuoğlu¹, Emine Elif Alaaddinoğlu¹, Turan Çolak²

¹Başkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç: Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığının renal replasman tedavisinde en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı böbrek nakli olan ve farklı immünespresif ilaç kullanan hastaların dental ve periodontal sağlık durumlarının değerlendirilmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.

Materyal-Metot: Yüz elli altı böbrek nakilli (BN) ve 140 sağlıklı hasta (kontrol) olmak üzere toplam 296 birey çalışmaya dahil edildi. Böbrek nakli grubundaki hastalar ayrıca kullanmakta oldukları immünespresif ilaç türüne göre de alt gruplara ayrılarak siklosporin A (CSA), takrolimus (TAC) ve sirolimus (SRO) şeklinde değerlendirildi. Periodontal sağlık düzeyleri, sondalanabilir cep derinliği (CD), klinik ataçman kaybı (KAK), gingival indeks (Gİ) ve plak indeksi (Pİ) ile belirlendi. Dental sağlık düzeyi çürük, eksik ve dolgulu diş (DMFT) sayılarına bağlı olarak değerlendirildi. Hastaların oral hijyen alışkanlıkları sorgulanarak kaydedildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BN grubundaki bireylerin tüm periodontal parametrelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). CSA grubunda CD, KAK ve Gİ skorlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre eksik diş sayısının anlamlı olarak yüksek, restore edilmiş diş sayısının ise anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Böbrek nakli olan hastalar kullandıkları immünespresiflere göre karşılaştırıldıklarında DMFT skorlarının CSA grubunda, TAC grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Böbrek nakli olan hastaların, periodontal ve dental tedavi gereksinimlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Böbrek nakli olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının ve/veya bu uygulamaların etkinliğinin düşük düzeyde olduğu, bu durumun kullandıkları immünespresif ilaçlardan bağımsız olarak ağız sağlığını olumsuz etkilediği izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Renal Transplantasyon, İmmünespresif Ajanlar, Oral Sağlık, Periodontal Hastalık.

Abstract

Objective: Renal transplantation is considered to be the most efficient renal replacement therapy option of end-stage renal disease. This study aimed to evaluate the dental and periodontal health status of renal transplant patients taking different immunosuppressive medications with respect to healthy control subjects.

Material-Method: A total of 296 patients; 156 renal transplant (RT) and 140 healthy patients (control) were enrolled in the study. Patients in RT group also were evaluated in subgroups with respect to immunosuppressive medicament types; cyclosporine A (CSA), tacrolimus (TAC) and sirolimus (SRO). Probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), gingival index (GI) and plaque index (PI) were used to evaluate the periodontal status. Dental status was assessed with respect to the number of decayed, missing and filled teeth (DMFT). Patients' oral hygiene habits were questioned and recorded.

Results: All periodontal parameters were significantly higher in RT group compared to the control group ($p<0.05$). Probing depth, CAL and GI scores were higher in CSA group ($p<0.05$). Number of missing teeth were significantly higher and the number of filled teeth were significantly lower in RT group compared to the controls ($p<0.05$). RT patients exhibited higher DMFT scores in CSA group compared to TAC group when compared with respect to immunosuppressives ($p<0.05$).

Conclusions: Dental and periodontal treatment needs were observed to be higher in RT group compared to controls. Oral hygiene habits and/or their effectiveness were found to be lower in RT group, which observed to be negatively affected the oral health status regardless of the immunosuppressive in use.

Keywords: Renal Transplantation, Immunosuppressive Agents, Oral Health, Periodontal Disease.

Giriş

Son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastaların tedavi seçenekleri arasında hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli (BN) bulunmaktadır. Böbrek nakli, kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hastanın yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırması açısından en iyi tedavi seçeneğidir. Toplumun organ nakli konusunda bilinçlendirilmesi ve Sağlık Bakanlığı tarafından organ nakline verilen desteğin artması (1) ile birlikte ülkemizde yapılan böbrek nakli sayısı 2018 yılında 3800'ü aşmış, Sağlık Bakanlığı 2019 Kasım ayı verilerine göre ise son on yılda yapılan böbrek nakli sayısı 30.000'e yaklaşmıştır (2). Böbrek nakli sayılarının artmasının yanı sıra cerrahi ve doku eşleştirme tekniklerindeki gelişmeler, rejeksiyon önleyici ilaç tedavilerindeki ilerlemeler, böbrek dışı risk faktörlerinin belirlenmesindeki ve kontrolündeki iyileşme ile birlikte greft sağkalım ve hasta yaşam süresinde de artış izlenmektedir (3).

Nakil merkezlerinin birçoğu nakil öncesinde potansiyel alıcıların dental tedavilerinin tamamlanmasını önermektedir (4). Ancak nakil öncesinde dental tedaviler için oluşturulmuş standart bir kılavuz bulunmamakta ve nakil hazırlığında olan bireylere, medikal özelliklerine ve tedavi ihtiyaçlarına göre, genel dental tedavi basamakları uygulanmaya çalışılmaktadır (4). Nakil öncesi dönemde diyaliz hastaları; stres, yorgunluk ve depresyona bağlı olarak ve/veya kadavradan nakil planlanması durumunda uzun bekleme süresi nedeni ile dental muayenelerini erteleyebilmektedir. Bu durumlara ek olarak, dental problemler veya semptomlar primer hastalıkların öne geçmesi nedeni ile de göz ardı edilebilmektedir. Bu faktörler ise nakil sonrası dental tedavi gereksinimini artırabilmektedir.

Nakil öncesi döneme dayanabilen dental sorunlara ek olarak, BN sonrası dönemde bireylerin ağız bakımlarının iyi olmaması (5, 6) nedeniyle de tedavi gereksinimleri ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, BN sonrası dönemde, akut rejeksiyon gelişimini engellemek amacıyla kullanılan immüsupresif ilaçlar da ağız boşluğunda yan etkiler gösterebilmekte (7-19) ve buna bağlı olarak da tedavi gereksinimleri artabilmektedir. Bu immüsupresif ilaçlar arasında yer alan siklosporin A (CSA)'nın ağızdaki en belirgin yan etkisi dişeti büyümeleridir (7-9). Kalsinörin inhibitörlerinden olan Takrolimus (TAC) yan etkilerinin daha az ve daha potent immüsupresif olması nedeni ile BN sonrası tercih edilen immüsupresanlardan ve CSA ile benzer olarak dişeti büyümelerine neden olabileceği bildirilmektedir (10-12). Dişeti büyümelerinin etiyojisi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte plak birikimi ile ilişkilendirilmektedir. Bireylerde ağız bakımının yeterli olmamasına bağlı olarak başlayabilen dişeti büyümeleri zaman içerisinde etkin plak kontrolünü zorlaştıracak korunaklı alanlar oluşturarak gingival enflamasyona ve çürük gelişimine yol açabilmektedir. Rapamisin memeli hedefinin (mTOR) inhibitörlerinden olan Sirolimus'un yan etkilerinden biri olan stomatitler tedavi sürecini etkileyebilmekte ve tedavinin bırakılmasına neden olabilmektedir (13-15). Sirolimus (SRO) ve TAC kullanımına bağlı olarak ağız içerisinde ülserasyonların sıklıkla gelişimi bildirilmiştir (16-19). İlaça bağlı olarak dişetinde de izlenebilen ülserasyon alanlarının lokalizasyonları, büyüklüğü, yayılımı ve izlenme

sıklığı farklılık gösterebilmektedir. Ülserasyonların varlığı durumunda bireylerin diş fırçalama alışkanlıkları olumsuz yönde etkilenebilmekte ve bu durum periodontal hastalık ve çürük gelişimine neden olabilmektedir.

Böbrek nakli olan hasta sayısının gün geçtikçe artmasına bağlı olarak tedavi gereksinimi ile diş hekimine başvuracak hasta sayısında da artış olabileceği öngörülebilmektedir. Bu hastaların nakil öncesinden itibaren süre gelen tedavi ihtiyaçlarının yanı sıra kullanmakta oldukları ilaçların yan etkilerine bağlı olarak da tedavi gereksinimlerinin oluşabileceği bilinmektedir (7-19). Yapılan literatür taramasında farklı immüsupresif ilaç kullanan böbrek nakilli hastaların da dahil edildiği dental (20) ve periodontal (20, 21) sağlık durumlarını değerlendiren az sayıda çalışma olduğu, sadece BN hastalarının değerlendirildiği herhangi bir çalışmanın ise bulunmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, BN olan ve farklı immüsupresif ilaç kullanan hastaların, dental ve periodontal sağlığının değerlendirilmesi ve sistemik olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın sıfır hipotezleri; farklı tip immüsupresif ilaç kullanan hastaların dental ve periodontal parametreleri arasında fark yoktur ve BN olan hastalar ile sistemik olarak sağlıklı hastaların dental ve periodontal parametreleri arasında fark yoktur olarak belirlenmiştir.

Materyal-Metot

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: D-KA19/24) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir. Tanımlayıcı, kesitsel ve retrospektif tipte bir araştırma olan bu çalışma, Kasım 2016 - Şubat 2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Araştırmaya, Periodontoloji kliniğine tedavi amaçlı olarak başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan, böbrek nakli olan 156 hasta (BN grubu), ve sistemik olarak sağlıklı 140 hasta (kontrol grubu) olmak üzere, toplam 296 hasta dahil edildi. Çalışmaya; 18 yaş ve üzerinde olan, sigara kullanmayan, sağlık durumu stabil, sözel iletişim kurabilen, ağzında en az 16 dişi bulunan, dental muayeneye ve tedavilere engel olacak kronik bir hastalığı bulunmayan bireyler dahil edildi. Böbrek nakli grubunda nakilden sonra en az 12 ay geçmiş olması kriteri arandı. Kontrol altında olmayan sistemik hastalığa sahip bireyler, hamile ya da emzirme döneminde bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan tüm hastalara yapılacak kayıt alma işlemleri ve tedaviler hakkında hakkında bilgi verilerek yazılı ve sözlü onamları alındı.

Çalışmaya katılan BN grubundaki hastaların nakil ile ilişkili verileri (böbrek nakli süresi, nakil öncesi hemodiyaliz süresi, kullanılan immüsupresif ilaç, kullanılan ilacın serum düzeyi) ve böbrek fonksiyonu ile ilişkili verileri (serum kreatinin düzeyi) hasta kayıtlarından sorgulanarak araştırmacılar tarafından oluşturulan bilgi formuna kaydedildi. Böbrek nakli olan bireyler kullanılan immüsupresif ilacın dental ve periodontal parametreler üzerindeki olası etkilerini değerlendirebilmek amacıyla CSA (n=44), TAC (n=27) ve SRO (n=85) olarak gruplandırıldı. Çalışmaya katılan

bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının değerlendirilmesi amacıyla, fırçalama alışkanlıkları (0; fırçalama yok – nadiren fırçalama, 1; günde bir defa fırçalama, 2; günde iki defa fırçalama, 3; iki defadan fazla fırçalama) ve ara yüz temizliği alışkanlıkları (0; ara yüz temizliği alışkanlığı yok, 1; ara yüz temizliği alışkanlığı düzensiz, 2; her gün düzenli uygulanan ara yüz temizliği) sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların ağız içi muayeneleri ve değerlendirmeleri standardizasyonun sağlanması amacıyla aynı araştırmacı tarafından (BFO) yapıldı. Böbrek nakli alıcısı olan hastaların kullanmakta olduğu immüsupresif ilaçlarla ilişkili olası yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla, oral ülserasyonların varlığı değerlendirildi ve oluşum sıklığı sorgulandı. Dişeti büyümelerinin varlığı, dişeti büyüme indeksine (22) göre belirlendi ve dişeti büyümesi var/yok olarak kaydedildi. Çürük (D), eksik (M), tedavi görmüş (F) diş sayıları belirlenerek (DMFT; decayed, missing, filled teeth) kaydedildi ve hastaların dental sağlık düzeyleri DMFT indeksi (23) kullanılarak belirlendi. Ağızda bulunan tüm dişlerin altı bölgesinden cep derinlikleri (CD), klinik ataçman kaybı (KAK), gingival indeksleri (Gİ) (24) ve plak indeksleri (Pİ) (25) Williams periodontal sondu (PWD6, Hu-Friedy, Frankfurt, Almanya) ile ölçülerek kaydedildi ve tüm ağıza ait verilerin ortalamaları alınarak periodontal sağlık düzeyleri belirlendi.

Verilerin toplanmasının ardından tüm hastalara oral hijyenin önemi anlatıldı, diş fırçalama ve ara yüz temizliğinin etkin ve düzenli olarak yapılmasının gerekliliği vurgulandı. Bireylerin tedavi gereksinimlerine bağlı olarak tüm dental ve periodontal tedavileri planlanarak tamamlandı.

Verilerin Analizi

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluğun analizi için Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri parametrik testler için ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi, kategorik değişkenler ise hasta sayısı (N) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin analizinde testlerin türüne göre iki grup için bağımsız gruplar için t testi ve Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup için ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar için ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon katsayısından yararlanıldı. Test sonuçlarında elde edilen p değerleri, $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma gruplarına ait verilerin ortalamaları ve standart sapmaları kullanılarak G*Power 3.1.9.2 programı ile yapılan Post hoc güç analizi sonucunda $\alpha=0,05$ olacak şekilde çalışmanın gücü %99 olarak hesaplandı (26).

Çalışmaya dahil edilen BN grubundaki bireylerin nakil yaşı ortalaması $7,32\pm 5,70$ yıl olarak belirlendi. Böbrek nakilli

bireylerin beşinde tip 2 diyabet hastalığı, ondokuzunda ise hipertansiyon varlığı tespit edildi. Böbrek nakli grubundaki bireylerde belirlenen bu kronik hastalıkların tümünün kontrol altında olduğu gözlemlendi.

Yapılan ağız içi değerlendirmede, CSA grubundaki hastaların yirmibirinde generalize dişeti büyümeleri izlendi. Dişeti büyümesi izlenen ve hipertansiyonu olan yedi hastanın da anti-hipertansif ilaç olarak, dişeti büyümesine neden olabilen bir diğer ilaç grubu olan, kalsiyum kanal blokörlerini kullanmadığı belirlendi. Takrolimus kullanan hastalarda dişeti büyümesi izlenmedi. Sirolimus kullanan hastaların onyedisi ağız yaralarının sık oluştuğunu bildirirken, bireylerin ağız muayeneleri sırasında beş bireyde (3 bireyde çift taraflı bukkal mukozada, 1 bireyde dil dorsumunda, 1 bireyde ağız tabanında; çapları 3mm ile 7mm arasında değişen boyutlarda) ülseratif lezyonlar izlendi.

Sikloporin A, TAC ve SRO gruplarındaki bireylerin kan ilaç düzeyleri Tablo 1'de izlenmektedir. Böbrek nakli olmuş bireyler kullanmakta oldukları immüsupresif ilaçlara göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında, nakil süresinin SRO grubunda, CSA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Farklı immüsupresif ilaç kullanan böbrek nakli olan hastalara ait veriler (ortalama±standart sapma)

	CSA (n=44)	TAC (n=27)	SRO (n=85)
Hemodiyaliz süresi (ay)	34,02±45,91	34,64±58,36	26,33±42,39
Nakil süresi (yıl)	5,18±5,44 ^a	6,44±5,07	8,70±5,68 ^a
İlaç serum düzeyi (ng/ml)	158,23±57,05	6,24±2,05	6,45±2,84
Kreatinin düzeyi (mg/dL)	1,26±0,44 ^a	1,15±0,70 ^b	1,61±0,71 ^{a,b}

Aynı satırdaki aynı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları ifade etmektedir; $p<0,05$ CSA; Siklosporin A, TAC; Takrolimus, SRO; Sirolimus.

Böbrek fonksiyonunun bir belirtici olan serum kreatinin seviyesi, bireysel olarak BN hastalarının her biri için sağlıklı böbrek fonksiyonunu göstermiştir. Hastalar kullandıkları immüsupresif ilaçlara göre kreatinin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, SRO grubuna ait kreatinin düzeyinin CSA ve TAC kullanan hastalara göre anlamlı derece yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 1).

Periodontal Parametreler

Çalışma gruplarına ait dental ve periodontal parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir. Böbrek nakli grubundaki hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm periodontal parametrelerin BN grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen BN olmuş bireyler kullanmakta oldukları immüsupresif ilaçlara göre gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Cep derinliği, KAK, Gİ ve Pİ skorlarının CSA ve SRO gruplarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Takrolimus grubunda ise kontrol grubuna göre sadece Pİ skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kullanılan üç immüsupresif ilaca bağlı olarak gruplar arası yapılan karşılaştırmada, CD ve KAK parametrelerinin CSA grubunda

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait dental ve periodontal veriler (ortalama±standart sapma)

	CSA (n=44)	TAC (n=27)	SRO (n=85)	BN (n=156)	Kontrol (n=140)
Yaş	37,93±12,21	36,48±10,96	40, 21±8,80	38,92±10,28	37,80±11,34
Cinsiyet (E/K)	30/14	14/13	64/21	108/48	71/69
CD	3,43±1,14 ^{a,c,d}	2,31±0,56 ^{c,e}	2,65±0,66 ^{b,d,e}	2,81±0,90 ^f	2,24±0,65 ^{a,b,f}
KAK	3,62±1,08 ^{a,c,d}	2,66±0,40 ^{c,e}	2,89±0,81 ^{b,d,e}	3,01±0,43 ^f	2,69±0,78 ^{a,b,f}
Gİ	1,55±0,46 ^{a,c,d}	1,35±0,32 ^c	1,35±0,43 ^{b,d}	1,40±0,43 ^c	0,89±0,46 ^{a,b,c}
Pİ	1,91±0,70 ^a	1,74±0,55 ^b	1,86±0,61 ^c	1,85±0,63 ^d	1,25±0,64 ^{a,b,c,d}
D	1,38±1,93	1,11±1,42	1,41±1,72	1,35±1,73	1,09±1,63
M	3,97±4,81 ^a	1,88±2,08	3,95±5,59 ^b	3,60±4,97 ^c	1,87±3,14 ^{a,b,c}
F	2,68±3,70 ^a	1,44±2,66	2,29±3,29 ^b	2,25±3,32 ^c	3,52±3,39 ^{a,b,c}
DMFT	8,04±6,89 ^a	4,48±4,38 ^a	7,64±6,85	7,21±6,59	6,48±4,70

Aynı satırdaki aynı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları ifade etmektedir; p<0,05

CSA; Siklosporin A, TAC; Takrolimus, SRO; Sirolimus, BN; Böbrek nakli, CD; Cep derinliği, KAK; Klinik ataçman kaybı, Gİ; Gingival indeks, Pİ; Plak indeksi, D; Çürük diş sayısı, M; Eksik diş sayısı, F; Restore edilmiş diş sayısı, DMFT; Çürük, eksik ve restore edilmiş diş sayıları.

Tablo 3. Bireylerin diş fırçalama ve ara yüz temizleme alışkanlıklarına ait veriler (%)

		CSA (n=44)	TAC (n=27)	SRO (n=85)	BN (n=156)	Kontrol (n=140)
Diş Fırçalama alışkanlığı	Yok-nadiren	%9,09 (n=4)	%14,81 (n=4)	%9,41 (n=8)	%10,26 (n=16)	%6,43 (n=9)
	Günde 1	%52,27 (n=23)	%66,67 (n=18)	%63,53 (n=54)	%60,90 (n=95)	%20 (n=28)
	Günde 2	%27,27 (n=12)	%11,11 (n=3)	%20,00 (n=17)	%20,51 (n=32)	%57,86 (n=81)
	Günde>2	%11,36 (n=5)	%7,41 (n=2)	%7,06 (n=6)	%8,33 (n=13)	%15,71 (n=22)
Ara yüz temizleme alışkanlığı	Yok-nadiren	%72,73 (n=32)	%66,67 (n=18)	%78,82 (n=67)	%75 (n=117)	%46,43 (N=65)
	Düzensiz	%18,18 (n=8)	%25,93 (n=7)	%10,59 (n=9)	%15,38 (n=24)	%30,71 (n=43)
	Düzenli	%9,09 (n=4)	%7,41 (n=2)	%10,59 (n=9)	%9,62 (n=15)	%22,86 (n=32)

CSA; Siklosporin A, TAC; Takrolimus, SRO; Sirolimus, BN; Böbrek nakli.

en yüksek ve TAC grubunda en düşük olduğu ve gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (p<0,05). Plak indeksi skorları açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Gingival indeks skorlarının CSA grubunda TAC ve SRO gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 2).

Dental Parametreler

Böbrek nakli grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, BN grubunda eksik diş sayısının anlamlı derecede yüksek, restore edilmiş diş sayısının ise anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (p<0,05). DMFT ve D parametreleri için gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi (p>0,05) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen BN grubundaki bireyler, kullanılan immünsupresif ilaçlara göre gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CSA ve SRO gruplarına ait eksik diş skorlarının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek, restore edilmiş diş sayılarının anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (p<0,05). Kullanılan immünsupresif ilaçlara göre gruplar karşılaştırıldığında DMFT skorlarının CSA grubunda TAC grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (p<0,05) (Tablo 2).

Oral Hijyen Alışkanlıkları İle İlgili Parametreler

Bireylerin fırçalama alışkanlıkları değerlendirildiğinde, BN grubundaki bireylerin çoğunluğunun günde bir kez (%60,90), kontrol grubundaki bireylerin ise çoğunlukla günde iki

kez (%57,86) diş fırçaladığı belirlendi (Tablo 3). Günlük düzenli ara yüz temizliği alışkanlığının BN grubunda daha düşük olmak üzere genel olarak tüm gruplarda düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Farklı immünsupresif ilaç kullanan bireylerin periodontal ve dental parametrelerle ilişkileri Pearson korelasyon testi ile değerlendirildiğinde, DMFT skorları ile yaş ortalamaları arasında CSA (r=0,436, p<0,01), TAC (r=0,546, p<0,01) ve SRO (r=0,515, p<0,01) gruplarında anlamlı ilişkiler izlendi. Ayrıca, TAC grubunda nakil yaşı ile DMFT skorları arasında da anlamlı ilişki (r=0,439, p<0,05) belirlendi. İncelenen diğer parametreler açısından anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Tartışma

Literatürde genellikle BN olan bireylerin periodontal ve dental parametrelerinin hemodiyaliz tedavisi alan bireylerle ya da aynı hasta grubunun nakil öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (5, 20, 21, 27, 29, 31, 32).

Çalışmamız ise, farklı immünsupresif ilaç kullanımının bireylerin dental ve periodontal parametrelerine etkisini, sadece BN hastalarına ait verilere dayanarak değerlendiren ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda dental ve periodontal parametreleri değerlendirilen BN olmuş hasta sayısının, literatürdeki

diğer çalışmaların (5, 20, 21, 27-33) hasta sayılarından fazla olması çalışmada elde edilen sonuçların genellenebilmesi ve güvenilirliği açısından önem taşımaktadır.

Periodontal Parametreler

Böbrek nakilli bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kullanılan immünsupresif ilaçlardan bağımsız olarak, ağız hijyenlerinin zayıf olduğu ve periodontal tedavi gereksinimlerinin yüksek olduğu izlendi. Çalışma sonuçlarımız, Schmalz ve ark.'nın, (20) nakil olmuş bireylerde periodontal tedavi ihtiyaının kullanılan immünsupresif ilaçlardan bağımsız bir şekilde yüksek bulunduğu bulgusu ile uyumludur.

Periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü olan dental plağın uzaklaştırılmasındaki yetersizlik, BN grubundaki bireylerde artmış olarak izlenen CD, KAK ve Gİ skorları ile ilişkilendirilebilir. Literatürde, BN olan hastaların periodontal parametrelerinin değerlendirildiği çalışmalarda, çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak; periodontal hastalık şiddetinin (27, 29, 30), dişeti enflamasyonunun (30), sondalamada kanamanın (34), plak miktarının (28) ve periodontal tedavi ihtiyaının (30, 34) sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Böbrek nakilli hastaların hemodiyaliz tedavisi gören hastalarla karşılaştırıldığı çalışmalarda; periodontal hastalık şiddetinin (27, 30, 31) ve periodontal tedavi ihtiyaının (26, 28, 30) hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Nakil ncesi dönemde hastaların ağız muayenelerinin yapılarak dental tedavilerinin tamamlanmasına rağmen ağız sağlığının nakil sonrasında idame ettirilemediği gözlenmiştir (6). Bu durum, hastalarda ağız sağlığı algısı oluşturulamaması ve hastalar tarafından ağız sağlığının sistemik sağlık üzerine etkilerinin yeterince anlaşılamaması ile ilişkilendirilebilir.

Kullanılan immünsupresif ilaçlar gözüne alınarak gruplar arası ilişkiler değerlendirildiğinde CSA grubunda izlenen CD, KAK ve Gİ ortalamalarının diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Plak uzaklaştırmadaki yetersizliğe bağlı olarak CSA kullanan bireylerde gelişen dişeti büyümelerinin şiddeti artabilmektedir (35,36). Çalışmaya dahil edilen CSA grubundaki bireylerin yaklaşık %48'inde izlenen dişeti büyümeleri, cep derinlikleri ve Gİ skorlardaki artış ve plak uzaklaştırma etkinliğindeki azalma, diğer çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (16, 21, 37). Takrolimus ve SRO gruplarındaki CD, KAK ve Gİ skorları, CSA grubuna göre daha düşük olarak izlenmiştir. Bu durum TAC grubundaki birey sayısının daha az olması ve bu gruptaki bireylerde dişeti büyümesi izlenmemesi ile ilişkilendirilebilir. Sirolimus kullanımına bağlı olarak izlenen oral aft benzeri lezyonların nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır (38). Lezyonların izlenmesi kan ilaç düzeyi ile ilişkilendirilmiş ve serum SRO düzeyi daha yüksek olan bireylerde, daha fazla lezyon grldği bildirilmiştir (39). Çalışmamızda SRO grubundaki bireylerin %20'si ağız lezyonlarının sık aralıklarla geliştiğini bildirdi. Bu bireylerin kan ilaç düzeyleri ile ağız lezyonları arasında kesin bir ilişki belirlenemedi. Sirolimus grubunda özellikle lezyonların sık izlendiği bireylerde, CD, KAK ve Gİ skorlarının artması, lezyonların neden olduğu

ağrı, lezyonun boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak hastaların ağız hijyeni uygulamalarındaki kısıtlanmalar yetersizlikler ile ilişkilendirilebilir.

Dental Parametreler

Böbrek nakli grubunda kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak kontrol grubuna göre eksik diş sayısının daha fazla, restore edilmiş diş sayısının daha az olduğu gözlendi. Böbrek nakli grubunda DMFT skorunun kontrol grubuna göre daha yüksek olarak izlendiği ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Bu durum, her iki grupta rk sayılarının benzer olmasının yanı sıra BN grubunda eksik diş sayısının, kontrol grubunda ise tedavi edilmiş diş sayılarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması ile açıklanabilir. Böbrek nakilli hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı Schmalz ve ark., (27) tarafından yapılan çalışma sonuçları, alışmamızda BN grubunda DMFT toplam değerinin ve M değerinin kontrol grubuna göre yüksek olarak izlenmesi ile benzerlik göstermektedir. Öte yandan D ve F değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olarak izlenmesi ile farklılık göstermektedir. Çalışmamızın BN grubundaki yüksek DMFT bulguları ise, DMFT değerinin düşük olduğunu bildiren çalışma (28) ile farklılık göstermektedir. Çalışmaların sonuçları arasındaki fark; çalışmalara (27, 28) dahil edilen birey sayılarının ve yaş ortamalarının farklı olması ile açıklanabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, BN olan hastaların ve sistemik olarak sağlıklı bireylerin dental parametreleri arasında fark yoktur hipotezi reddedilmiştir.

Yapılan literatür taramasında BN olan hastaları, kullandıkları immünsupresif ilaca bağlı olarak dental ve periodontal parametreler ve genel tedavi ihtiyaçları açısından değerlendiren sadece bir çalışma (20) olduğu belirlendi. Çalışmamızda, farklı immünsupresif ilaç kullanan bireyler arasında D, M ve F değerleri açısından farklılık izlenmemesi, Schmalz ve ark.'nın (20) sonuçları ile uyumlu bulundu. Bunun yanında, CSA grubunun DMFT değerinin, TAC grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Bu farklılık CSA grubundaki birey sayısının daha fazla olması ile birlikte D ve M değerlerinin CSA grubunda daha yüksek olması ile açıklanabilir. Çalışma verilerine bağlı olarak, farklı immünsupresif ilaç kullanan bireylerin dental parametreleri arasında fark yoktur hipotezi kısmen reddedilmiştir. Farklı immünsupresif ilaç kullanımının dental parametreler üzerindeki etkileri daha çok bireyin dahil edilerek uzun dönem takip edildiği çalışmalarla belirlenebilir.

Nakil ncesi hazırlık döneminde mevcut ve/veya potansiyel enfeksiyon odaklarını elimine etmeye yönelik tedaviler planlanarak uygulanmaktadır (4, 40). Organ/böbrek naklinin başladığı ilk dönemlerde, dental enfeksiyonların, nakil sonrası dönemde enfeksiyon odağı olabileceği görüşü hakimdi (41-43). Bu görüşe bağlı olarak, BN ncesi hazırlık sürecinde ve kimi zaman nakil sonrasında diş çekimi gibi daha radikal tedavi yaklaşımları uygulanmaktaydı (44). Çalışmaya dahil edilen BN olmuş bireylerin 105'inin nakil yaşı 10 yılın üzerindeydi. Böbrek nakli grubundaki eksik diş sayısının fazla izlenmesinin ve restore edilmiş diş sayısının daha az olmasının geçmişte uygulanan bu tedavi yaklaşımı (44) ile de ilişkili olabileceği göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda

çürük diş sayılarının BN ve kontrol grubunda benzer olarak ve diğer çalışmalardan yüksek olarak izlenmesi, çalışmaya dahil edilen bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının zayıf olması ile ve bireylerin nakil sonrası diş hekimine gitme sıklığının azalması (5) ile ilişkilendirilebilir. Bu durumun yanı sıra çalışmaya dahil edilen bireylerin tedavi ihtiyacı ile başvuran bireyler arasından seçilmiş olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği de unutulmamalıdır.

Oral Hijyen Alışkanlıkları İle İlişkili Parametreler

Böbrek nakli olan hastaların diş fırçalama sıklığının düşük olduğu (%61; günde 1 kez) ve ara yüz temizliği alışkanlığının ise büyük oranda (%75) bulunmadığı tespit edildi. Çalışmamızda gözlenen oral hijyen alışkanlığı ile ilişkili bu bulgular BN olan bireylerin değerlendirildiği diğer çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (5, 28-33). Çalışmamızda, BN hastalarının diş fırçalama alışkanlıklarının düşük olarak bildirilmesi ile CD, KAK, Gİ ve Pİ periodontal parametrelerinin yüksek olarak belirlenmesinin uyumlu olduğu görülmektedir. Böbrek nakilli bireylerin plak yoğunluğunun fazla olması ve bu bireylerde, dişeti enflamasyonunun bir bulgusu olarak, eşlik eden Gİ skorlarının kontrol grubuna göre yüksek olması oral hijyen alışkanlıklarının gerçekte etkin olmadığını göstermektedir. Plak yoğunluğu BN bireylerin değerlendirildiği bir başka çalışmada da sonuçlarımıza benzer olarak yüksek bulunmuştur (28).

Farklı immünsupresif ilaç kullanan hastaların oral hijyen alışkanlıkları, hasta bildirimlerine bağlı olarak değerlendirildiğinde, ara yüz temizliğinin büyük oranda uygulanmadığı, diş fırçalama sıklığının ise düşük olduğu belirlendi. Literatürde farklı ilaç kullanan BN olan hastaların oral hijyen alışkanlıklarını değerlendiren bir çalışma tespit edilmedi. Bu bireylerde plak yoğunluğu, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızda, BN olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının düşük olarak izlenmesinin nedeni, bireylerin ağız sağlığı algısının zayıf olması olabilir.

Bildirimlerin diş hekimini sorgulaması ile yapılmış olması, yanıtların toplumsal sosyal kalıplara ve kabul görmeye uygun olarak (günde 2 kez 2 dakika süre ile diş fırçalama, günde 1 kez düzenli ara yüz temizliği) şekillendirilmesi gibi nedenlerle hasta bildirimlerinin gerçeği yansıtmıyor olabileceği göz ardı edilmemelidir (45). Bunun yanında bireylerin diş fırçalama ve ara yüz temizliği etkinliğindeki gerek teknik-beceri gerekse fırçalama süresindeki yetersizlikleri de plak birikimi ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızdaki BN olan bireylerin oral hijyeninin eksik olduğu, periodontal tedavi gereksinimlerinin ve eksik diş sayılarının fazla olduğu belirlenmiştir. Günümüzde, BN öncesinde ve sonrasında hastanın medikal durumu uygun olduğunda, sistemik olarak sağlıklı bireylere benzer şekilde tüm dental ve periodontal işlemler başarı ile uygulanabilmektedir. Her bir diş kaybının hemodiyaliz ve BN hastalarının fiziksel ve ruhsal yaşam kalitesinin azalmasına neden olacağı göz ardı edilmemeli ve mümkün olduğunca diş çekimsiz yaklaşımlarla ağız sağlığı oluşturulmalıdır.

Çalışmamızın limitasyonu, BN hastalarının kullandıkları ilaca bağlı olarak ağız bulgularının zaman içerisindeki

değişimlerinin değerlendirilmesidir. Böbrek nakli öncesi diyaliz tedavisi gören ve BN olan bireylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı ve daha çok sayıda bireyin dahil edildiği çalışmalar, BN olan ve farklı immünsupresif ilaç kullanan bireylerin ağız sağlığı düzeyinin ve tedavi gereksinimlerinin daha açık ortaya konması için gereklidir.

Sonuç

Böbrek nakli olan hastaların periodontal tedavi gereksinimlerinin ve eksik diş sayılarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Böbrek nakli olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının ve/veya bu uygulamaların etkinliğinin düşük düzeyde olduğu, bu durumun kullandıkları immünsupresif ilaçlardan bağımsız olarak ağız sağlığını olumsuz etkilediği izlenmiştir.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalında yapılmıştır.

Çalışma protokolü Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: D-KA19/24) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Şantaş G, Şantaş F. Türkiye’de organ bağışının mevcut durumu ve organ bağışında stratejik iletişimin önemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;9(2):163-68.
- Kan, Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Daire Başkanlığı. Türkiye Transplantasyon, Diyaliz İzlem Sistemleri; TTDISKDS [Internet]. Türkiye: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; 2019 Kasım [erişim tarihi 2019 Kasım 19]. Erişim adresi: https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Kidney.aspx
- Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(2):471-80.
- Patton L. The fallacy of pre-kidney transplantation “dental clearance”. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;128(1):1-4.
- Zwiech R, Bruzda-Zwiech A. Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? Acta Odontol Scand. 2013;71(3-4):756-63.
- Nunes dos Santos DL, Gomes SV, Rodrigues VP, Pereira ALA. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. Oral Dis. 2019;0(0):1-13.
- Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol. 1983;10(3):237-46.
- King GN, Healy CN, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM, et al. Prevalence and risk factor associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis and

gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(6):718–26.

9. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ transplant patients. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(7):297–304.

10. Sekiguchi RT, Paixao CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RF. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(7):545–550.

11. Cezário ES, Cota LO, Ferreira SD, Siqueira FM, Soares RV, Zenóbio EG, et al. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation.* 2008;85(2):232–36.

12. Hassan F, Tawfig N, Gobara B. Gingival Overgrowth in Subjects under Immunosuppressive Regimens Based on Tacrolimus or Combination of Tacrolimus and Amlodipine. *Dentistry.* 2015;05(9):1–4.

13. de Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol.* 2011;47(10):998–1003.

14. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):31–39.

15. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation.* 2005;79(4):476–82.

16. Al-Mohaya MA, Darwazeh AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(1):20–29.

17. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Massucato EM, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporine A or tacrolimus. *Oral Dis.* 2006;12(3):309–14.

18. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. *Oral Dis.* 2010;16(1):89–95.

19. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, Pavel M, Ravaud A, Franz D, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol.* 2016;27(3):519–25.

20. Schmalz G, Wendorff H, Berisha L, Meisel A, Widmer F, Marcinkowski A, et al. Association between the time after transplantation and different immunosuppressive medications with dental and periodontal treatment need in patients after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12832.

21. Schmalz G, Berisha L, Wendorff H, Widmer F, Marcinkowski A, Teschler H, et al. Association of time under immunosuppression and different immunosuppressive medication on periodontal parameters and selected bacteria of patients after solid organ transplantation. *Med Oral Patol Oral*

Cir Bucal. 2018;23(3):e326–334.

22. Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol.* 1992;63(5):453–56.

23. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4th ed. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 1997.

24. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22(2):121–35.

25. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21(12):533–51.

26. Faul F, Erdfelder E, Lang A, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175–91.

27. Schmalz G, Kollmar O, Vasko R, Müller GA, Haak R, Ziebolz D. Oral health-related quality of life in patients on chronic haemodialysis and after kidney transplantation. *Oral Dis.* 2016;22(7):665–72.

28. Gašpar M, Glavina A, Grubišić K, Sabol I, Bušić M, Mravak, et al. The Oral Cavity State in Renal Transplant Recipients. *Acta Stomatol Croat.* 2015;49(3):204–13.

29. Ziebolz D, Hraskı V, Goralczyk A, Hornecker E, Obed A, Mausberg RF. Dental care and oral health in solid organ transplant recipients: A single center cross-sectional study and survey of German transplant centers. *Transpl Int.* 2011;24(12):1179–88.

30. Schmalz G, Kauffels A, Kollmar O, Slotta JE, Vasko R, Müller GA, et al. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):72.

31. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm JO, Ortiz F, Ruokonen HM. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Investig.* 2018;22(1):339–47.

32. Rojas G, Bravo L, Cordero K, Sepúlveda L, Elgueta L, Díaz JC, et al. Integrity of the oral tissues in patients with solid-organ transplants. *J Transplant.* 2012;2012(1):603769.

33. Kazancıoğlu HO, Ak G. İstanbul yöresinde diş tedavi ihtiyacı olan böbrek nakli yapılmış hastaların sosyodemografik ve oral mukozal lezyonlar açısından değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2013;21(1):69–74.

34. Schönfeld B, Varga Á, Szakály P, Bán Á. Oral Health Status of Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2019;51(4):1248–50.

35. Chang CC, Lin TM, Chan CP, Pan WL. Nonsurgical periodontal treatment and prosthetic rehabilitation of a renal transplant patient with gingival enlargement: a case report with 2-year follow-up. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):140.

36. Fu E, Nieh S, Wikesjo UM. The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. *J*

Periodontol. 1997;68(1):92–98.

37. Lucas VS, Roberts GJ. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: a clinical review. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(10):1388–94.

38. Calvo AS, Rochefort J, Javelot MJ, Descroix V, Lescaille G. Management of mTOR inhibitors oral mucositis: current state of knowledge. *J Oral Med Oral Surg.* 2019;25(1):11.

39. MacDonald AS, Rapamune Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/ cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation.* 2001;71(2):271-80.

40. Zeier M, Ritz E. Preparation of the dialysis patient for transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(4):552–56.

41. Wilson RL, Martinez-Tirado J, Whelchel J, Lordon RE. Occult dental infection causing fever in renal transplant patients. *Am J Kidney Dis.* 1982;2(3):354-56.

42. Rustemeyer J, Bemerich A. Necessity of surgical dental foci treatment prior to organ transplantation and heart valve replacement. *Clin Oral Investig.* 2007;11(2):171–74.

43. Dencheva M. Dialysis, renal transplantation and oral health- many sided nature of dental focal doctrine. *Biotechnol Biotechnol Eq.* 2010;24(2):1878–81.

44. Meurman JH, Höckerstedt K. Dental treatment of organ transplant patients. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2012;122(1):28–32.

45. Fisher RJ, Katz JE. Social-desirability bias and the validity of self-reported values. *Psychol Mark.* 2000;17(2):105–20.



Staining Susceptibilities of Two Different Shaded Acrylic Denture Teeth and Effectiveness of Brushing Versus Denture Cleansers on the Stain Removal: An in Vitro Study

İki Farklı Renkte Akrilik Dişin Renklenme Dirençleri ve Renklenmenin Uzaklaştırılmasında Protez Temizleyicilerine Karşın Fırçalamanın Etkinliğinin Değerlendirilmesi: in Vitro Bir Çalışma

Fatma A. Şanal¹, Hamiyet Kılınç¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Bolu, Turkey.

Abstract

Objective: The objective of the present study is to evaluate the color stability of two different shaded acrylic denture teeth and the effectiveness of different cleansing methods on stain removal.

Material-Method: Baseline color readings of 50 right maxillary central incisors of both A1 and A2 shaded denture teeth were performed with a spectrophotometer. Specimens were immersed in a staining solution for 72 hours (h), and the second color readings were carried out. Stained A1 and A2 shaded denture teeth were randomly divided into five subgroups according to cleansing methods as Corega 5-min (Groups of 1C5 for A1, 2C5 for A2), Protefix 3-min (Groups of 1P3, 2P3), Corega 3-min (Groups of 1C3, 2C3), brushing (Groups of 1B, 2B), distilled water (Groups of 1control, 2control) (n=10). Third color readings were performed after the related denture cleaning procedures were applied to the stained teeth. First color change (ΔE_1) values were calculated according to baseline and second color readings, while second color change (ΔE_2) values were calculated according to second and third color readings. Differences among ΔE_1 values of the A1 and A2 shaded groups were analyzed with the Independent Samples Test. ΔE_2 values were analyzed with two-way analysis of variance (2-way ANOVA). Multiple comparisons were made using the Tukey HSD test.

Results: ΔE_1 values were higher for A2 shaded teeth, while ΔE_2 values were higher for A1 shaded denture teeth ($p<0.05$) for all groups. The investigated denture cleansing methods caused higher ΔE_2 values than the control groups for both A1 and A2 shaded brands ($p<0.05$). For the A1 shaded brand, the highest ΔE_2 value was observed for Group 1C3 ($p<0.05$). For the A2 shaded brand, ΔE_2 values were similar among the test groups ($p>0.05$).

Conclusions: The shade of denture teeth and denture cleansing method had a significant effect on ΔE values.

Keywords: Acrylic Denture Teeth, Cleaning Ability, Coffee Staining, Denture Cleanser, Stain Removal.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, iki farklı renkte akrilik yapay dişin renk stabilitelerinin ve farklı protez temizleme yöntemlerinin renklenmeyi gidermedeki etkinliklerinin değerlendirilmesidir.

Materyal-Metot: 50 adet A1 ve A2 renkte yapay dişin her biri için ilk renk ölçümleri spektrofotometre kullanılarak yapıldı. Örnekler 72 saat boyunca renklendirici solusyonda bekletildi ve ikinci renk ölçümleri gerçekleştirildi. Renklenen A1 ve A2 yapay dişler, protez temizleme yöntemine göre Corega 5-dak (A1 için 1C5, A2 için 2C5 Grupları), Corega 3-dak (1C3 ve 2C3 Grupları), Protefix 3-dak (1P3 ve 2P3 Grupları), fırçalama (1B, 2B Grupları) ve distile su (1 kontrol, 2 kontrol Grupları) olarak rastgele 5 alt gruba ayrıldı. Renklenmiş dişlere ilgili protez temizleme işlemlerinin uygulanmasının ardından üçüncü renk ölçümleri gerçekleştirildi. İlk renk değişimi (ΔE_1) değerleri ilk ve ikinci renk ölçümlerine göre hesaplanırken, ikinci renkdeğişimi (ΔE_2) değerleri ikinci ve üçüncü renk ölçümlerine göre hesaplandı. A1 ve A2 renk gruplarının ΔE_1 değerleri arasındaki farklılıklar Independent Samples Test ile analiz edildi. ΔE_2 değerleri çift-yönlü varyans analizi (2-way ANOVA) ile test edildi. Çoklu karşılaştırmalar Tukey HSD testi ile yapıldı.

Bulgular: Tüm gruplarda ΔE_1 değerleri A2 renkli yapay dişler için daha yüksek iken, ΔE_2 değerleri A1 renkli yapay dişler için daha yüksek idi ($p<0,05$). İncelenen protez temizleme yöntemleri hem A1 hem A2 renkli yapay dişler için kontrol grubundan daha yüksek ΔE_2 değerlerine neden oldu ($p<0,05$). A1 renkli yapay dişler için, en yüksek ΔE_2 değerleri Grup 1C3 için elde edildi ($p<0,05$). A2 renkli yapay dişler için, test gruplarının ΔE_2 değerleri benzer idi ($p>0,05$).

Sonuç: Yapay diş rengi ve protez temizleme metodu ΔE değerleri üzerinde etkilidir.

Anahtar kelimeler: Akrilik Yapay Dişler, Temizleme Etkinliği, Kahve Renklenmesi, Protez Temizleyicileri, Renklenmenin Giderilmesi.

Introduction

Recently, esthetic expectations increased among removable denture wearers as any other fields of dentistry. Denture teeth have a significant role in the overall esthetics of the denture in terms of color stability and staining susceptibility (1).

Denture teeth could be stained by coffee and other colorants (1, 2). Mechanical or chemical denture cleansing methods are available for the purpose of removing extrinsic staining (3). Enzymes, alkaline peroxides, alkaline hypochlorites, disinfectants, and acids are some of the chemical denture cleansing methods, while mechanical cleaning includes using of microwave ovens, brushes, and ultrasonic cleansers (4).

Different denture cleansers were investigated in a few studies with respect to their effectiveness on stain removal by optical density (5-7). There are differences among the studies about investigated cleansers, immersion time, and duration. Al-Huraishi et al. (6) and Jagger et al. (5) evaluated the effectiveness of denture cleansers with the immersion period of 1 minute (min) while Kurtulmus and Deniz (7) preferred immersion period of 14h for the same purpose. The authors of the present study claimed to examine the effectiveness of denture cleansers with a more realistic immersion procedure. There is also a lack of information about the effectiveness of brushing versus denture cleansers with respect to coffee staining removal from acrylic denture teeth.

The aims of this in vitro study were 1) to investigate the color stability of two different shaded acrylic denture teeth (A1-A2) stained with coffee, 2) to evaluate the effectiveness of denture cleansers and brushing on stain removal from the coffee-stained acrylic denture teeth by evaluating the color difference (ΔE). The null hypotheses of the present research were 1) there would be no difference between the staining

susceptibilities of two different shaded acrylic denture teeth after immersion in a coffee solution for 72h; 2) there would be no difference between stain removal efficacies of brushing and the investigated denture cleansers.

Material and Methods

The present study was carried out at the Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics. One brand of shade A1 and A2 artificial teeth, three commercially available denture cleansers, an electric toothbrush, and dentifrice were used in the present research (Table 1). Baseline color readings of 50 right maxillary central incisors for both shade A1 and A2 were recorded with an intraoral spectrophotometer (Vita Easyshade, Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Germany) using Commission Internationale de l'Eclairage (CIE) L*, a*, b* system relative to a standard illuminant against a white background. To be able to perform the readings at the same area for each specimen, a white acrylic jig was prepared in the middle of a custom made Teflon mold for positioning the acrylic teeth (Figure 1) (8). For each specimen, readings were repeated 3 times, then the mean of L0*, a0*, b0* data was calculated.

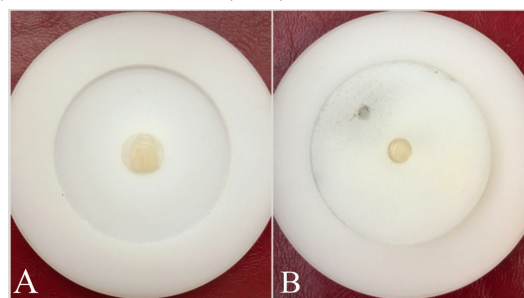


Figure 1. A-White acrylic jig prepared in the middle of the custom made teflon mold. B- Spectrophotometric analysis was performed at the same area for all of the acrylic denture teeth

Table 1. Materials evaluated in the present study

Material	Product	Manufacturer	Active Ingredients
Acrylic denture teeth	NT Optima-A1	Toros Dental, Antalya, Turkey	PMMA
	NT Optima-A2	Toros Dental, Antalya, Turkey	PMMA
Denture Cleanser	Corega-5 min	Stafford Miller Ltd, Waterford, Ireland	Potassium monopersulfate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium carbonate peroxide, TAED, sodium benzoate, poly ethylene glycol-180, sodium lauryl sulfoacetate, polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, sodium, aroma, colorants
	Protefix-3 min	Helago-Pharma GmbH, Erfstadt, Germany	Potassium caroate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, citric acid, sorbitol, polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, sodium lauryl sulfate, sodium lauryl sulfoacetate, aroma, colorant
	Corega-3 min	Stafford Miller Ltd, Waterford, Ireland	Sodium bicarbonate, citric acid, potassium caroate, sodium carbonate, sodium carbonate peroxide, taed, sodium benzoate, poly ethylene glycol-180, sodium lauryl sulfate, Polyvinylpyrrolidone/Vinyl Acetate copolymer, aroma, cellulose gum, colorants
Electronic toothbrush/ soft toothbrushes	Braun Oral-B Advance Power, Oral-B Sensitive Clean	Braun GmbH, Kronberg, Germany/Procter & Gamble, Cincinnati, USA	-
Toothpaste	Ipana 3D Whitening Toothpaste	Procter & Gamble, Cincinnati, USA	Hydrated silica, sodium lauryl sulphate, tetrapotassium pyrophosphate, disodium pyrophosphate, tetrasodium pyrophosphate, carbomer, triclosan

*Informed by the manufacturers

Staining Procedure in Coffee Solution

After the first color readings, 20 grams (g) of coffee (Nescafe Classic; Nestle Suisse, Vevey, Switzerland) was poured into 1000 milliliters (ml) of boiling water. After the solution was cooled down to 37°C, it was filtered through a filter paper. The coffee staining procedure was performed for 72h at 37°C. The staining solution was renewed within every 12h. After 72h of immersion in coffee solution, the specimens were rinsed with distilled water and air-dried. Second color readings were performed using the intraoral spectrophotometer in the manner described for first color readings, and $L1^*$, $a1^*$, $b1^*$ data were calculated. ΔE_1 values were calculated using the following formula:

$$\Delta E_1^* = [(L1^* - L0^*)^2 + (a1^* - a0^*)^2 + (b1^* - b0^*)^2]^{1/2} \quad (1)$$

Then, each group was divided into five subgroups according to cleaning method as Corega tabs 5-min (Groups of 1C5, 2C5), Protefix tabs 3-min (Groups of 1P3, 2P3), Corega tabs 3-min (Groups of 1C3, 2C3), brushing (Groups of 1B, 2B), distilled water (Groups of 1control, 2 control) (n=10). The groups of the present study are listed in Table 2.

Table 2. Groups of the present study

Shade	Cleansing procedure	Group
A1	Corega tabs 5-min	1C5 (n=10)
	Corega tabs 3-min	1C3 (n=10)
	Protefix tabs 3-min	1P3 (n=10)
	Brushing	1B (n=10)
	Distilled water	1 control (n=10)
A2	Corega tabs 5-min	2C5 (n=10)
	Corega tabs 3-min	2C3 (n=10)
	Protefix tabs 3-min	2P3 (n=10)
	Brushing	2B (n=10)
	Distilled water	2 control (n=10)

Immersion Procedure for Groups of 1C5 and 2C5

The specimens were stored in a 24°C water bath for 20 seconds (s), after 5min of immersion in a 45°C denture cleansing solution (Corega 5-min, Stafford Miller Ltd, Waterford, Ireland). This procedure was repeated for 90 times.

Immersion Procedure for Groups of 1C3 and 2C3

The specimens were stored in a 24°C water bath for 20s, after 3min of immersion in a 45°C denture cleansing solution (Corega 3-min, Stafford Miller Ltd, Waterford, Ireland). This procedure was repeated for 90 times.

Immersion Procedure for Groups of 1P3 and 2P3

The specimens were stored in a 24°C water bath for 20s, after 3min of immersion in a 45°C denture cleansing solution (Protefix 3-min, Helago-Pharma GmbH, Erfstadt, Germany). This procedure was repeated for 90 times.

Brushing Procedure for Groups 1B and 2B

The specimens were placed into the white acrylic jig described above. A small amount of tap water and a rice-grain-size amount of dentifrice (Ipana 3D Whitening Toothpaste,

Procter & Gamble, Cincinnati, USA) were placed onto the central portion of the buccal surface, and the specimen was brushed with hand pressure (9).

After the cleansing procedures, the specimens were taken from solutions, rinsed with distilled water, and air-dried. Third color readings were performed as described above for first color readings and $L2^*$, $a2^*$, $b2^*$ data were calculated. ΔE_2 values were calculated using the following formula:

$$\Delta E_2^* = [(L2^* - L1^*)^2 + (a2^* - a1^*)^2 + (b2^* - b1^*)^2]^{1/2} \quad (2)$$

Statistical Analysis

The ΔE_1 and ΔE_2 values of the tested groups were normally distributed according to the Kolmogorov Smirnov test. Differences among ΔE_1 values of the A1 and A2 shaded groups were analyzed with the Independent Samples Test. ΔE_2 values were analyzed with 2-way ANOVA. Multiple comparisons were made using the Tukey honestly significant differences (HSD) test. p values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

The means (SDs), and group differences of ΔE_1 , ΔE_2 values for the tested groups are listed in Table 3.

ΔE_1 and ΔE_2 values were different for A1, and A2 shaded brands. ΔE_2 value was higher for A1 shaded denture teeth ($p < 0.05$), while ΔE_1 value was higher for A2 shaded denture teeth ($p < 0.05$).

According to the results of 2-way ANOVA, the investigated denture cleansing methods caused higher ΔE_2 values than the control groups for both A1 and A2 shaded denture teeth ($p < 0.05$).

For the A1 shaded denture teeth, the observed ΔE_2 value was highest for Group 1C3. The difference was significant for Group 1C5 ($p < 0.05$). For the A2 shaded denture teeth, ΔE_2 values were similar among the test groups ($p > 0.05$).

Results of 2-way ANOVA of all groups for ΔE_2 values are listed in Table 4.

Table 3. The means (SDs) and statistical significance of ΔE_1 and ΔE_2 values

Shade	ΔE_1 (SD)	ΔE_2 (SD)	Groups	ΔE_2 (SD)
A1	1.80 (0.74) ^A	1.67 (0.92) ^C	1C5	1.51 (0.6) ^a
			1C3	2.29 (0.62) ^b
			1P3	2.13 (0.47) ^{a,b}
			1B	2.09 (0.85) ^{a,b}
				0.34 (0.16) ^c
A2	3.80 (1.65) ^B	1.27 (0.28) ^D	2C5	1.91 (0.26) ^d
			2C3	1.43 (0.71) ^d
			2P3	1.67 (0.43) ^d
			2B	1.62 (0.86) ^d
				0.46 (0.16) ^c

Lower superscript letters (a, b, c, d, e): different letters in the same column indicate a significant intragroup difference in mean ΔE_2 scores. Upper superscript letters (A, B, C, D): different letters in the same column indicate intergroup differences in mean ΔE_1 and ΔE_2 scores

Table 4. Results of 2-way ANOVA of all groups for ΔE_2

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Significance
Corrected Model	39.153	9	4.350	13.360	0.001
Intercept	218.431	1	218.431	670.817	0.001
Shade	3.919	1	3.919	12.034	0.001
Cleansing procedure	32.735	4	8.184	25.133	0.001
Shade×Cleansing procedure	2.499	4	0.625	1.919	0.114

Discussion

The first null hypothesis that there would be no difference between the staining susceptibilities of two different shaded acrylic denture teeth after immersion in the coffee solution for 72h was rejected. The second null hypothesis that there would be no difference between stain removal efficacies of brushing and the investigated denture cleansers, was accepted for A2 shaded denture teeth while it was rejected for A1 shaded denture teeth.

Coffee has been used as a staining agent in many studies (1, 7, 10-15), besides some of the studies concluded that coffee was the most chromatic agent (1, 2). In the present study, coffee was preferred as the staining agent as it causes more staining comparing with other staining agents such as tea and cola (1, 2). Similar to the present study, coffee was preferred as the only staining agent in some researches (13-15) for the purpose of evaluating the color stability of restorative materials. Coffee manufacturers claim that 1 cup of coffee takes 15 min to drink, and the average consumption of coffee is 3.2 cups per day (16). 72h of storage in coffee solution simulates the consumption of this beverage for approximately 3 months of usage. Alternative staining solutions and their effectiveness were not evaluated, which could be considered as a limitation for the present research.

Different soaking times are preferred for the purpose of evaluating stain removal efficiency of denture cleansers in the studies (5-7, 10). Zoidis et al. (10) claim that realistic denture cleansing protocols should be used. Denture cleanser manufacturers recommend that dentures should be soaked in denture cleanser solution once a day. In the present research, a realistic immersion period was repeated 90 times for all of the investigated denture cleansers to simulate 3 months of usage. The Sonicare toothbrush instructions suggest brushing whole dentition for 2min (17, 18). It is assumed that brushing each tooth surface takes 2s. Therefore, brushing the specimens for 10min corresponds to normal brushing for 3 months (9).

Acrylic resin, porcelain, and composite resin artificial teeth are available in the dental market for removable dentures (7). Cross-linked acrylic, microfilled hybrid, and nanocomposite resin teeth were developed physical and mechanical properties of acrylic resin teeth (19). Acrylic teeth were reported to have lower bacterial adhesion and fluorescence values than

filler-supplemented and cross-linked resin teeth (20). Acrylic denture teeth are routinely used, especially in public dental hospitals, and prosthodontic departments of dental faculties, besides A1 and A2 are the most preferred shades. A1 and A2 shaded brands of acrylic denture teeth were evaluated in the present study for the purpose of often simulating clinical conditions. In a study (7), conventional PMMA artificial teeth exhibited better color stability in comparison to reinforced acrylic and nanocomposite resin artificial teeth. It can be said that, the compositions of artificial teeth may influence their optical properties after storing in different solutions. Other types of artificial teeth materials such as porcelain, cross-linked acrylic, microfilled hybrid, and nanocomposite resin were not evaluated in this research. Therefore, this is another limitation of the present study.

CIE L*a*b* color system was used for the purpose of measuring color differences (ΔE), in the present study. In the dental literature, there are several studies focused on color perceptibility (21-25) and acceptability (21, 24-28) thresholds for different dental materials. Douglas et al. (21) determined the thresholds using denture teeth and reported that ΔE values lower than 2.6 were perceptible while higher than 5.5 were clinically unacceptable. ΔE values suggested by Douglas et al. (21) were used in the present study.

The calculated ΔE_1 values were 1.80 ± 0.74 , and 3.80 ± 1.65 for A1 and A2 shaded denture teeth, respectively. These ΔE_1 values were higher than ΔE values reported by Kurtulmus, and Deniz (7) for different brands of A2 shaded PMMA acrylic denture teeth (Ivostar, SR Vivodent PE, Major Dent). The differences between the reported ΔE values of two studies could be depending on different soaking times and different brands of acrylic denture teeth. Kurtulmus and Deniz (7) calculated ΔE values after 14h of immersion, while 72h of immersion was performed in the present research, thus could explain higher ΔE values. After 72h of coffee staining, A2 shaded denture teeth stained more than A1 shaded denture teeth ($p < 0.05$) according to the present results. The discoloration after staining in the coffee solution for 72h was perceptible to the human eye ($\Delta E_1 > 2.6$) for A2 shaded group, while it was not for A1 shaded group. This finding does not agree with Gregorius et al. (29), who reported that less chromatic shades had larger changes in ΔE values after staining procedures. The difference between the results could be related to different brands of teeth and different immersion procedures.

In the present study, denture cleansers were more effective on bleaching of A1 shaded denture teeth than A2 shaded ones ($p < 0.05$). Moon et al. (8) investigated optical properties of A1, B1, and C1 shaded denture teeth after subjected to different denture cleansers. They concluded that, effectiveness of denture cleansers were not affected by tooth shade. Both of the studies evaluated the effect of denture cleansers on different shaded denture teeth. Moon et al. (8) investigated hue and value parameters of the shade, while the chroma and value parameters of the shade were evaluated in the present research. A direct comparison between these studies is not possible. Future researches could be planned about the effectiveness of

denture cleansers on denture teeth by differentiating both hue and chroma values.

The investigated denture cleansing methods caused higher ΔE_2 values than the control groups (distilled water) for both A1 and A2 shaded brands ($p < 0.05$) in the present research. Stain removal efficiencies of the investigated denture cleansers and brushing were not different ($p > 0.05$) except group 1C5 and 1C3. Corega 5-min caused lower ΔE_2 values than Corega 3-min for A1 shaded denture teeth ($p < 0.05$). The ingredient of Corega 3-min is slightly different from Corega 5-min, because of citric acid addition. Citric acid may lead to an increase in stain removal efficiency.

Approximately 3 months of clinical usage was simulated in the present study. Further evaluation of these materials for a longer time period would be fruitful due to denture wearers retain their dentures for more than 3 months. Even if the researchers tried their best to simulate realistic staining and cleansing procedures, in vitro experiments could not simulate the exact intraoral environment. Future researches in vivo conditions should be performed.

Conclusion

Following conclusions could be drawn within the limitations of the present research; A1 shaded denture teeth were more resistant to staining than A2 shaded denture teeth ($p < 0.05$); the denture cleansers and brushing were found to be more effective on removing staining for A1 shaded denture teeth than A2 shaded denture teeth ($p < 0.05$), thus the clinicians can prefer A1 shaded denture teeth instead of A2 shaded ones, for proper cases. All of the investigated denture cleansers and brushing were more efficient than control groups with respect to removing coffee staining for both A1 and A2 shaded denture teeth ($p < 0.05$). Corega 3-min was more efficient in removing coffee staining than Corega 5-min for A1 shaded denture teeth ($p < 0.05$). All of the denture cleansers and brushing were similarly effective on removing coffee staining for A2 shaded denture teeth ($p > 0.05$); thus Corega 3-min seems to be a better choice for both shaded denture teeth.

References

1. Köksal T, Dikbaş İ. Color stability of different denture teeth materials against various staining agents. *Dent Mater J* 2008; 27: 139-44.
2. Mutlu-Sagesen L, Ergun G, Ozkan Y, Bek B. Color stability of different denture teeth materials: an in vitro study. *J Oral Sci* 2001; 43: 193-205.
3. Alam M, Jagger R, Vowles R, Moran J. Comparative stain removal properties of four commercially available denture cleaning products: an in vitro study. *Int J Dent Hyg* 2011; 9: 37-42.
4. Jagger DC, Harrison A. Denture cleansing – the best approach. *Br Dent J* 1995; 178: 413-17.
5. Jagger DC, Al-Akhazam L, Harrison A, Rees JS. The effectiveness of seven denture cleansers on tea stain removal from PMMA acrylic resin. *Int J Prosthodont* 2002; 15: 549-52.

6. Al-Huraisi H, Moran J, Jagger R, MacDonald E. Evaluation of stain removal and inhibition properties of eight denture cleansers: an in vitro study. *Gerodontology* 2013; 30: 10-7.
7. Kurtulmuş-Yılmaz S, Deniz ST. Evaluation of staining susceptibility of resin artificial teeth and stain removal efficacy of denture cleansers. *Acta Odont Scandinavica* 2014; 72: 811-8.
8. Moon A, Powers JM, Kiat-amnuav S. Color stability of denture teeth and acrylic base resin subjected daily to various consumer cleansers. *J Esthet Restor Dent* 2014; 26: 247-55.
9. Haruyama O, Kameyama A, Ono T, Baba Y, Sugiyama T, Sugiyama S, et al. Combined effects of electric toothbrushing and dentifrice on artificial stain removal: An in vitro study. *J Clin Exp Dent* 2018; 10: 200-5.
10. Zoidis P, Polychronakis N, Lagouvardos P, Polyzois G, Ngo H C. Evaluation of a realistic cleansing protocol for preventing discoloration of denture resins. *J Prosthodont* 2019; 28: 89-95.
11. Hollis S, Eisenbeisz E, Versluis A. Color stability of denture resins after staining and exposure to cleansing agents. *J Prosthet Dent* 2015; 144: 709-14.
12. Yamanel K. Farklı İçeceklerin Diş Rengindeki Restoratif Materyallerin Renk Stabiliteleri Üzerine Etkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Derg* 2018; 9: 26-31.
13. Beltrami R, Ceci M, De Pani G, Vialba L, Federico R, Poggio C, Colombo M. Effect of different surface finishing/polishing procedures on color stability of esthetic restorative materials: A spectrophotometric evaluation. *Eur J Dent* 2018;12:49-56.
14. Soares IA, Leite PKBDS, Farias OR, Lemos GA, Batista AUD, Montenegro RV. Polishing methods influence on color stability and roughness of 2 provisional prosthodontic materials. *J Prosthodont* 2019 doi: 10.1111/jopr.13062.
15. Şahin O, Dede DO, Köroğlu A, Yılmaz B. Influence of surface sealant agents on the surface roughness and color stability of artificial teeth. *J Prosthet Dent*, 2015;114:130-7.
16. Güler AU, Güler E, Yücel AÇ, Ertaş E. Effects of polishing procedures on color stability of composite resins. *J Applied Oral Sci* 2009; 17: 108-12.
17. Garcia-Godoy F, Ellacuria J. Effectiveness of Sonicare power toothbrush to remove chlorhexidine stains. *Am J Dent*. 2002; 15: 290-2.
18. Terézhalmy GT, He T, Walters PA, Grender JM, Biesbrock AR. Clinical assessment of extrinsic stain removal efficacy with a new pul-sonic toothbrush. *J Clin Dent*. 2009; 20: 71-4.
19. Suzuki S. In vitro wear of nano-composite denture teeth. *J Prosthodont* 2004;13:238-43.
20. Hahnel S, Rosentritt M, Bürgers R, Handel G. Adhesion of *Streptococcus mutans* NCTC 10449 to artificial teeth: an in vitro study. *J Prosthet Dent* 2008;100:309-15.
21. Douglas RD, Steinhauer TJ, Wee AG. Intraoral determination of the tolerance of dentists for perceptibility and acceptability of shade mismatch. *J Prosthet Dent* 2007; 97: 200-8.

22. Kuehni RG, Marcus RT. An experiment in visual scaling of small color differences. *Col Res Appl* 1979; 4: 83–91.
23. Seghi RR, Hewlett ER, Kim J. Visual and instrumental colorimetric assessments of small color differences on translucent dental porcelain. *J Dent Res* 1989; 68: 1760-4.
24. Johnston WM, Kao EC. Assessment of appearance match by visual observation and clinical colorimetry. *J Dent Res* 1989; 68: 819–22.
25. Alghazali N, Burnside G, Moallem M, Smith P, Preston A, Jarad FD. Assessment of perceptibility and acceptability of color difference of denture teeth. *J Dent* 2012; 40: 10–7.
26. Ruyter IE, Nilner K, Moller B. Color stability of dental composite resin materials for crown and bridge veneers. *Dent Mater* 1987; 3: 246–51.
27. Douglas RD, Brewer JD. Acceptability of shade differences in metal ceramic crowns. *J Prosthet Dent* 1998; 79: 254–60.
28. Regain JC Jr, Johnston WM. Color acceptance of direct dental restorative materials by human observers. *Col Res Appl* 2000; 25: 278–85.
29. Gregorius WC, Kattadiyil MT, Goodacre CJ, Roggenkamp CL, Powers JM, Paravina RD. Effects of ageing and staining on color of acrylic resin denture teeth. *J Dent* 2012; 40: 47-54.



Yeni 5 F "Terumo Glidesheath Slender" Arterial Kılıfın Radial Arter Spazmı Üzerine Etkisi

The Effect of New 5 F "Terumo Glidesheath Slender" Arterial Sheath on Radial Artery Spasm

İsmail Ateş¹

¹Medicalpark Hastane Kompleksi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye.

Özet

Amaç: Transradial girişim sırasında çeşitli size ve marka arterial kılıflar kullanılmaktadır. Ayrıca transradial işlemin en önemli sınırlayıcısı işlem sırasında ortaya çıkan spazmdır. Çalışmamızda, kullanılan arterial kılıfın hidrofilik oluşu ve uzunluğunun radial arter spazmı gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmaya toplam 74 hasta (38 kadın, 36 erkek) alındı. Ortalama yaş $59,2 \pm 1,1$, vücut kitle indeksi $31,4 \pm 1,0$ idi. 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf kullanılan grup 1 ile 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 cm arterial kılıf kullanılan grup 2 sınıflandırıldı. Her iki arterial kılıf ardışık olarak kullanıldı. Koroner anjiyografi işlemi için 5F Terumo Radiofocus Optitorque Radial TIG II 3,5 ve 4,0 kateter kullanıldı. Her iki grup radial arter spazmı, total işlem süresi, floroskopi süresi, kullanılan kontrast miktarı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup cinsiyet ($p=0,16$), vücut kitle indeksi ($p=0,35$), diabetes mellitus ($p=0,96$), hipertansiyon ($p=0,43$), hiperlipidemi ($p=0,42$) sıklığı açısından benzerdi. Grup 1 de total işlem süresi ve floroskopi süresi daha uzun, total radyasyon miktarı ve kullanılan kontrast madde miktarı daha yüksek saptandı, ancak bu farklılık anlamlı düzeyde değildi. İşlemi sınırlayan spazm her iki grupta birer hastada ortaya çıktı. Grup 1 de 2 (%6) hastada Grup 2 de 17 (%41) hastada işlemi sınırlamayan spazm ortaya çıktı ($p=0,02$).

Sonuç: Çalışmamızda 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm sheat ile 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 cm sheat'e göre daha az radial arter spazmın görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Transradial, Koroner Anjiyografi, Terumo Glidesheath Slender, Radial Arter Spazm.

Abstract

Objective: During transradial approach, various size and brand arterial sheaths are used. Furthermore, the most important limitation of the tranradial approach is the spasm that occurs during the process. In this study, the effect of hydrophilic coating and length of arterial sheath used on the development of radial artery spasm was investigated.

Material-Method: A total of 74 patients (38 females, 36 males) were included in the study. The mean age was 59.2 ± 1.1 years and the body mass index was 31.4 ± 1.0 . 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial sheath used group 1 and 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 cm arterial sheath used group 2. Both arterial sheaths were used consecutively. 5F Terumo Radiofocus Optitorque Radial TIG II 3.5 and 4.0 catheters were used for coronary angiography. Both groups were compared in terms of radial arterial spasm, total procedure time, fluoroscopy time, and amount of contrast used.

Results: Both groups were similar in terms of gender ($p=0.16$), body mass index ($p=0.35$), diabetes mellitus ($p=0.96$), hypertension ($p=0.43$), and hyperlipidemia ($p=0.42$). In Group 1, total procedure time and fluoroscopy time were longer, total radiation amount and contrast medium amount were higher, but this difference was not significant. Spasm limiting the procedure occurred in one patient in each group. 2 (6%) patients in Group 1 and 17 (41%) patients in Group 2 had spasm that did not limit the procedure ($p=0.02$).

Conclusions: In our study, 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial sheath cause less radial artery spasm than 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 arterial sheath.

Keywords: Transradial, Coronary Angiography, Terumo Glidesheath Slender, Radial Artery Spasm.

Giriş

Koroner anjiyografi aterosklerotik koroner arter hastalığının tanısında ve tedavi stratejisini belirlemede altın standart metoddur (1). Koroner anjiyografide girişim için femoral, radial, ulnar ve aksiller arterler kullanılabilir. Transfemoral yaklaşım en sık tercih edilen yöntemdir. Ancak kanama, hematoma, arterovenöz fistül ve psödoanevrizma gibi girişim yeri ile ilgili komplikasyonlar transfemoral yaklaşımda nispeten sık olarak görülmektedir (2). Perkutan girişim

ile koroner iskemik olaylarda ve ilgili komplikasyonlarda azalma sağlanmıştır, bunun sonucunda morbidite ve mortalite ile ilişkili vasküler girişim yeri komplikasyonlarının önemini artırmıştır (3).

Transradial yaklaşım ile gerçekleştirilen koroner girişimlerde yoğun antitrombotik ve antikoagulan kullanımına rağmen vasküler girişim yeri ile ilgili komplikasyonlar transfemoral yaklaşıma göre daha az sıklıkta görülmektedir (1). Primer perkutan koroner girişim başarısı açısından transradial yaklaşım

transfemoral yaklaşım kadar güvenlidir (2). Ayrıca hasta konforu, daha kısa süreli hastane yatışı ve tedavi giderlerinde azalma nedeni ile transradial yaklaşım hasta ve hekimler tarafından tercih edilmektedir (3). Tüm bu nedenlerden dolayı özellikle akut koroner sendrom hastalarında olmak üzere tüm klinik durumlarda transradial yaklaşıma öncelikle (sınıf I kanıt düzeyi A) önerilmektedir (4).

Transradial yaklaşımın bu avantajlarına rağmen öğrenme eğrisinin daha uzun olması ve radial arterin spazmı gibi işlem ile ilgili zorluklar da mevcuttur (5). Radial arter spazmı kateter manipülasyonunu engelleyerek işlem başarısını düşürebilmektedir. Genç yaş, kadın cinsiyet ve düşük vücut kitle indeksinin radial arter spazmının bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (6). Bu spazmı engellemek amacı ile işlem öncesi anksiyolitik tedavi ve vasodilatör (nitrogliserin ve verapamil) uygulaması yapılmaktadır (7-9). Ayrıca hidrofilik kaplı radial kılıfların kullanılması ve artmış operatör tecrübesi (tekrarlayan radial arter ponksiyonundan kaçınılması, nazik manipülasyon, işlem süresinin kısalması) spazm sıklığını azaltmaktadır (6). Kullanılan kılıfın uzunluğu ve hidrofilik kaplı olmasının transradial işlem parametreleri üzerine etkisi ise tartışmalıdır (6, 10).

Çalışmamızda 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf ile 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 cm arterial kılıf radial arter spazmı, işlem süresi, alınan radyasyon dozu açısından karşılaştırılmıştır.

Materyal-Metot

Çalışmaya Haziran 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Antalya Medicalpark Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde transradial yaklaşım ile koroner anjiyografi işlemi uygulanan toplam 74 hasta alındı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Demografik ve klinik verileri kaydedildi. Hastalara 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf (grup 1) ile 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 cm arterial kılıf (Grup 2) ardışık olarak kullanıldı. İşlem öncesi girişim yerine prilokain ve nitrogliserin subkutan uygulandı. Koroner anjiyografi işlemi sırasında 5F Terumo Radiofocus Optitorque Radial TIG II 3,5 ve 4,0 kullanıldı. İşlem sırasında kateter değişim ihtiyacı, sıklığı ve nedenleri kaydedildi. Total işlem süresi arterial kılıfın yerleştirilmesi tamamlandıktan sonra başlatılarak koroner anjiyografi işlemi tamamlandı koroner anjiyografi kateterinin tamamen çekilmesine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Floroskopi süresi, total radyasyon miktarı anjiyografi cihazının kayıtlarından alındı. Koroner anjiyografi işlemi sırasında kullanılan kontrast madde miktarı kaydedildi. Koroner anjiyografi işlemi sırasında radial arterde spazm gelişimi değerlendirildi. Koroner anjiyografi işlemi sırasında operatörün kateter manipülasyonunda zorluk yaşamadığı hastalarda "spazm yok", kateter manipülasyonunda zorluk saptanan ve hastada ağrı hissini tetikleyen ancak koroner anjiyografi işleminin tamamlanmasında sorun yaşanmayan hastalarda "işlemi sınırlamayan spazm", kateterin manipülasyonuna (ilerletme, tork, geri çekme) engel olacak düzeyde spazm gelişenlerde "işlemi sınırlayan spazm" olarak tanımlandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 paket programı (SPSS

Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Sürekli değişkenler mean±SD olarak, kategorik değişkenler yüzdesel olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin farklılıkları, dağılım özelliklerine göre Student's t testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Parametrik değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Kısıtlılıklar

Çalışmamıza alınan vaka sayısının görece olarak az olması başlıca kısıtlılık olarak sayılabilir. Ayrıca çalışmada değerlendirilen parametrelerden işlemi sınırlamayan spazmın subjektif bir parametre olması diğer bir kısıtlılıktır.

Bulgular

Çalışmaya toplam 74 hasta (38 kadın, 36 erkek) alındı. Ortalama yaş 59,2±1,1, vücut kitle indeksi 31,4±1,0 idi. 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf kullanılan grup 1 ile 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 cm arterial kılıf kullanılan grup 2; cinsiyet (p=0,16), vücut kitle indeksi (p=0,35), diabetes mellitus (p=0,96), hipertansiyon (p=0,43), hiperlipidemi (p=0,42) sıklığı açısından benzerdi. Grup 1'de total işlem süresi ve floroskopi süresi daha uzun, total radyasyon miktarı ve kullanılan kontrast madde miktarı daha yüksek saptandı, ancak bu farklılık anlamlı düzeyde değildi (Tablo 1).

Grup 1'de 8 hastada (%25) grup 2 de 6 hasta (%15) hastada kateter değişim ihtiyacı oldu (p=0,26). İşlemi sınırlayan spazm her iki grupta birer hastada ortaya çıktı. Grup 1'de 2 (%6) hastada Grup 2'de 17 (%41) hastada işlemi sınırlamayan spazm ortaya çıktı (p=0,02) (Tablo 2).

Korelasyon analizinde radial arter spazmı gelişimi ile kullanılan arterial kılıfın uzunluğu arasında negatif korelasyon (pearson katsayısı=-0,32, p=0,004) saptandı. Radial arter spazmı ile kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın (pearson katsayısı=0,21, p=0,06) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Vücut kitle indeksi ve yaş ile radial arter spazmı arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 1. Gruplar arasında total işlem süresi, floroskopi süresi, total radyasyon miktarı ve kullanılan kontrast madde miktarı

	Grup 1 (ort±Ss)	Grup 2 (ort±Ss)	P
Total işlem süresi (sn)	229±123	175±101	0,06
Floroskopi süresi (sn)	144±92	106±77	0,07
Total radyasyon miktarı (ci)	494±230	390±235	0,07
Kullanılan kontrast madde miktarı (ml)	34,3±11,9	32,0±11,8	0,42

Tablo 2. Gruplar arasında radial arter spazmı izlenme oranları

		Spazm			Total
		Spazm olmadı	İşlemi sınırlamayan spazm	İşlemi engellenen spazm	
Kılıf	Grup 1	30	2(%6)	1(%3)	33
	Grup 2	23	17(%41)	1(%2)	41
Total		53	19	2	74

Tartışma

Çalışmamızın öne çıkan sonuçları şunlardır; 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf kullanılan Grup 1'de 5 F "Terumo Radiofocus Intraducer II Sheath" 7 cm arterial kılıf kullanılan Grup 2'ye göre daha az işlemi sınırlamayan radial arter spazmı tespit edilmiştir. Ayrıca radial arter spazm gelişim sıklığı ile arterial kılıf uzunluğu arasında negatif korelasyon mevcuttur.

Radial arter yolu ile koroner anjiyografi işlemi ilk defa 1989 yılında gerçekleştirilmiştir (11). Erken mobilizasyon, kısa hastane yatışı, işlem sonrası fiziksel ve sosyal fonksiyonların daha iyi olması gibi sebeplerle hastalar tarafından tercih edilmektedir (12). Ayrıca transradial girişimin transfemoral yaklaşıma göre, kanama komplikasyonlarını ve işlem maliyetini azalttığı çalışmalarla da desteklenmiştir (12).

Radial arter spazmı transradial yaklaşım sırasında sık rastlanan bir problemdir (13). Ciddi komplikasyonlara neden olmamasına rağmen ponksiyon ve işlem başarısızlığına neden olabilmektedir. Radial arter spazmı kateter manipülasyonunu zorlaştırarak, hastanın kolunda huzursuzluk ve ağrıya neden olmaktadır. Bu tüm vakaların %5-10'unda rastlanmakta olup, radial arter çapının dar olması, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi, anksiyete, çok sayıda kateter değişikliği ihtiyacı, geniş çaplı arterial kılıf kullanılması ve operatör deneyimsizliği radial arter spazmını arttıran nedenler olarak rapor edilmiştir(14). Çalışmamızda kadın cinsiyette spazmın daha fazla olduğu saptandı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0,06). Spazm gelişen ve gelişmeyenler değerlendirildiğinde vücut kitle indeksleri benzerdi.

Radial arterin medial tabakasının alfa-1 adreno-reseptör fonksiyonu baskındır. Lokal anestezi ve sedasyon, dolaşan ketakolamin aktivitesini azaltmakta olup, arteriyel spazmı önlemektedir. Nitrogliserin ve/veya kalsiyum kanal blokörlerinin vazodilatör etkiyle, radyal spazmdan koruyucu etkileri mevcuttur (15). Hidrofilik kılıfların kullanımı kılıf bağımlı spazmları azalttığı bildirilmiştir (16). Sindberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf kullanımının arterial kılıf yerleştirilmesi sırasında hastanın ağrı hissini azalttığını ancak girişim yeri değişimi, işlem başarısı ve radial arter okluzyonu üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (17-19). Yine benzer şekilde Rathore ve ark. yaptığı çalışmada kullanılan arterial kılıfın hidrofilik oluşunun radial arter spazmını azalttığı saptanmıştır, ancak arterial kılıf uzunluğunun radial arter spazmı üzerine etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir(6). Caussin ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada uzun hidrofilik arterial kılıfın radial arter spazmını azalttığını (%4) rapor etmişlerdir (10). Bu çalışmalar ile uyumlu olarak bizim araştırmamızda işlemi sınırlamayan spazmın 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf kullanılan hastalarda daha az (%6) izlendiğini saptadık.

Çalışmamızda total işlem süresi, floroskopi süresi, total radyasyon dozu ve kullanılan kontrast miktarı 5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf kullanılan grup 1 hastalarda daha fazla saptandı. Bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile izah edilmesi gereken bir durumdur. Bu parametreler radial arter spazmı ile direk ilişkili değildir. Radial arter spazmı bu parametrelerdeki fazlalığı etkileyebilecek durumlardan

sadece birisidir. Radial arter, subklavyen arterlerde tortiyozite, asendan aortun yapısı, koroner ostiumların lokalizasyonları gibi anatomik faktörler, gerek duyulan poz sayısının fazla olması ve hastanın skopik rezolusyonun iyi olmaması gibi durumlar total işlem süresini, floroskopi süresini, total radyasyon miktarını ve kullanılan kontrast miktarını etkilemektedir.

Sonuç

5 F "Terumo Glidesheath Slender" 16 cm arterial kılıf kullanımının hem arterial kılıfın hidrofilik kaplı oluşu, hem de daha uzun olması nedeni ile hastada spazmı ve ağrı hissini azalttığı dolayısı ile işlem başarısı ve hasta konforunu arttırdığı saptanmıştır.

Kaynakça

1. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, vd. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 20 Haziran 2015;385(9986):2465-76.
2. Ziakas A, Gomma A, McDonald J, Klinke P, Hilton D. A comparison of the radial and the femoral approaches in primary or rescue percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in the elderly. *Acute Card Care*. 2007;9(2):93-6.
3. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, vd. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 23 Nisan 2011;377(9775):1409-20.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, vd. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 07 2018;39(2):119-77.
5. Ball WT, Shariieff W, Jolly SS, Hong T, Kutryk MJB, Graham JJ, vd. Characterization of operator learning curve for transradial coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. Ağustos 2011;4(4):336-41.
6. Rathore S, Stables RH, Pauriah M, Hakeem A, Mills JD, Palmer ND, vd. Impact of length and hydrophilic coating of the introducer sheath on radial artery spasm during transradial coronary intervention: a randomized study. *JACC Cardiovasc Interv*. Mayıs 2010;3(5):475-83.
7. Curtis E, Fernandez R, Lee A. The effect of vasodilatory medications on radial artery spasm in patients undergoing transradial coronary artery procedures: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 2017;15(7):1952-67.
8. Hizoh I, Majoros Z, Major L, Gulyas Z, Szabo G, Kerecsen G, vd. Need for prophylactic application of verapamil in transradial coronary procedures: a randomized trial. The VITRIOL (is Verapamil In TransRadial Interventions OmittabLe?) trial. *J Am Heart Assoc*. 14 Nisan 2014;3(2):e000588.
9. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Hahalis G, Kaoukis A, Kossyvakis C, vd. Moderate procedural sedation

and opioid analgesia during transradial coronary interventions to prevent spasm: a prospective randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* Mart 2013;6(3):267-73.

10. Caussin C, Gharbi M, Durier C, Ghostine S, Pesenti-Rossi D, Rahal S, vd. Reduction in spasm with a long hydrophilic transradial sheath. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 01 Kasım 2010;76(5):668-72.

11. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* Ocak 1989;16(1):3-7.

12. Anjum I, Khan MA, Aadil M, Faraz A, Farooqui M, Hashmi A. Transradial vs. Transfemoral Approach in Cardiac Catheterization: A Literature Review. *Cureus.* 03 Haziran 2017;9(6):e1309.

13. Riangwiwat T, Mumtaz T, Blankenship JC. Barriers to use of radial access for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 04 Aralık 2019;

14. Ho HH, Jafary FH, Ong PJ. Radial artery spasm during transradial cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: incidence, predisposing factors, prevention, and management. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* Haziran 2012;13(3):193-5.

15. Kiemeneij F, Vajifdar BU, Eccleshall SC, Laarman G,

Slagboom T, van der Wieken R. Evaluation of a spasmolytic cocktail to prevent radial artery spasm during coronary procedures. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* Mart 2003;58(3):281-4.

16. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y, Miyashita Y, Takahashi S, Satake S, vd. Usefulness of hydrophilic coating on arterial sheath introducer in transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* Temmuz 2002;56(3):328-32.

17. Sindberg B, Aagren Nielsen CG, Hestbjerg Poulsen M, Bøhme Rasmussen M, Carstensen S, Thim T, vd. Randomized Comparison of Terumo® Coated Slender™ versus Terumo® Noncoated Traditional Sheath during Radial Angiography or Percutaneous Coronary Intervention. *J Intervent Cardiol.* 2019;2019:7348167.

18. Rashid M, Kwok CS, Pancholy S, Chugh S, Kedev SA, Bernat I, vd. Radial Artery Occlusion After Transradial Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 25 Ocak 2016;5(1).

19. Yoshimachi F, Kiemeneij F, Masutani M, Matsukage T, Takahashi A, Ikari Y. Safety and feasibility of the new 5 Fr Glidesheath Slender. *Cardiovasc Interv Ther.* Ocak 2016;31(1):38-41.



Öğretmen ve Öğretmen Adaylarının Diş Sürmesi Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi

Determination of Knowledge Level of Teachers and Teacher Candidates about Tooth Eruption

Didem Öner Özdaş¹, Burcu Ece Koru², Sevgi Zorlu¹

¹İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²Diş Hekimi, İstanbul, Türkiye.

Özet

Amaç: Öğretmenlerin öğrencileri üzerindeki etkileri göz ardı edilemez. Bu etki çocukların ağız diş sağlığı düzeyini yükseltmek amacıyla kullanılabilir. Bu çalışmada öğretmenlerin ve eğitim fakültesi öğrencilerinin diş sürmesi konusundaki bilgi düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: 162 öğretmen ile 153 eğitim fakültesi öğrencisine, bebeklerin ilk dişlerinin çıkma zamanı, çocukların ilk daimi dişlerinin sürme zamanı ve dişlerini fırçalamaya başlama zamanları anket kullanılarak sorulmuştur. Verilen cevaplar, öğretmenler için, branşlara, öğretmen olarak çalışma süresine, cinsiyete ve çocuk sahibi olma durumlarına göre, eğitim fakültesi öğrencileri için ise bölüm, kardeş sayısı, sınıf ve cinsiyete göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların 268'i kadın, 49'u erkektir. Öğretmenler sınıf, özel eğitim ve branş öğretmenleri olmak üzere 3'e ayrılmışlardır. Eğitim fakültesi öğrencileri okul öncesi, çocuk gelişimi ve ilkökul öğretmenliği bölümlerindedirler. Öğretmen katılımcıların %68,3'ü evli, %31,7'si bekar ve yarısının (n=83) çocuğu vardır. Öğrenci katılımcıların üçte ikisinin kardeşi vardır. Öğretmen katılımcıların %85,4'ü; öğrencilerin %81,6'sı "bebeklerin ilk dişleri ne zaman çıkar?" sorusunu doğru cevaplamıştır. Çocukların ilk sürekli dişlerinin sürme zamanını öğretmen katılımcıların %75'i; öğrenci katılımcıların %51,7'si doğru yanıtlamıştır. Diş fırçalamaya başlama zamanı sorusuna öğrenci katılımcıların %9,2'si, öğretmen katılımcıların %9,1'i doğru cevap vermiştir.

Sonuç: Öğretmenlerin diş fırçalama konusunda, öğrenci katılımcılar ile benzer düzeyde bilgi sahibi oldukları, daimi dişlerin sürmesi konusunda ise daha bilgili oldukları görülmüştür. Öğretmenlerin belli aralıklarla ağız diş sağlığı konusunda bilgilerinin güncellenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Öğretmen, Ağız-Diş Sağlığı, Diş Sürmesi, Diş Fırçalama, Eğitim.

Giriş

Ekonomik göstergeler dünyanın pek çok ülkesinde kadınların çalışma hayatına daha aktif katıldığını ifade etmektedir. Çalışma hayatı yoğun olsa da aile kurma, çocuk sahibi olma, soyunu bir sonraki kuşağa aktarma ihtiyacının önüne geçilememektedir.

Abstract

Objective: The impact of teachers on students cannot be ignored. This impact may be used to increase oral-dental health level of children. Aim of present study is determining the knowledge level of teachers and education faculty students about tooth eruption.

Material-Method: By using a questionnaire, eruption time of babies' first teeth, eruption time of first permanent teeth and beginning time of tooth brushing were asked to 162 teachers and 153 education faculty students. Answers were evaluated for teachers; field of teaching, occupation time, gender, having children: for education faculty students; field of faculty, class, gender and having siblings.

Results: Participants were 248 female and 49 male. Teachers were divided into 3 parts: primary-school, preschool and branch. Student participants were attending preschool, child development and primary school sections. 68.3% of teachers were married and half of them (n=83) had children. Two thirds of student participants had siblings. "Eruption time of first primary teeth of babies" rightly answered by 85.4% teacher and 81.6% student participants. "Eruption time of first permanent teeth" rightly answered by 75% teachers and 51.7% students. 9.2% of students and 9.1% of teachers gave right answer to "beginning time of tooth brushing" question.

Conclusions: Teachers had similar knowledge level with student participants about tooth brushing, on the other hand teachers know more than students about eruption time of first permanent tooth. Teachers' knowledge about oral-dental health should be updated regularly.

Keywords: Teacher, Oral-Dental Health, Tooth Eruption, Tooth Brushing, Educatio.

Günümüz kadını "çocuk da yaparım, kariyer de" mottosunu yaşam biçimi olarak benimsemiştir. Çalışma hayatının yoğun temposuna her ne kadar "annelik izni" ile bir süre ara verilebilse de, modern hayatın gün geçtikçe zorlaşan koşulları yeni anneleri kısa süre sonra tekrar döngüsüne çağırılmaktadır. Çalışan annelerin

2 yaşına bile gelemeyen eve ya da kreşlere bıraktığı çocuklar, başka potansiyel anneler tarafından, mesai saatleri içerisinde bakılıp, sonrasında ailelerine gönderilmektedirler (1-3). Kreş, anaokulu, anasınıfı, ilkokul derken, bebeklikten, çocukluğa oradan da ergenliğe geçerken, çocukların yanında neredeyse aileleri kadar yer alan öğretmenlerin çocukların gelişimine olan katkıları göz ardı edilemez (4, 5). Çocuklar, ev dışında, neredeyse reşit oluncaya kadar ki süreyi okulda geçirmektedirler. Öğretmen çocuğa sadece akademik bilgiyi öğretmek değil, özellikle eğitim hayatının ilk yıllarında, kişisel bakım dahil, pek çok açıdan çocuğun yol göstericisi olmaktadır. Öğrenciler için önemli bir rol model olan öğretmenler uygun bir eğitimle ağız diş sağlığı eğitiminde çok önemli bir rol oynayabileceklerdir (5-7). Bu kadar etkili bir role sahip öğretmenlerin yüksek bilgi düzeyine sahip olmasının önemi tam da bu anda karşımıza çıkmaktadır.

Ağız-diş sağlığını koruyucu davranışların temeli neredeyse bebeklikte atılmaktadır. İlk çıkan dişlerin emzirme dönemi içinde bakımına başlanması, diş fırçasının etkin kullanılması, koruyucu uygulamaların diş sürme yaşlarına uygun olarak adım adım sağlanması, sadece sağlıklı birey değil, sağlıklı toplum olmazsa olmazları arasında yer almaktadır. Ağız diş sağlığının yüksek standartta sağlanması, kişinin yaşam kalitesini arttırdığı gibi, ülke ekonomisine de pozitif yönde katkı sağlamaktadır (8).

Diş çürüğü prevalansı geçmiş on yılda genel popülasyon için azalma gösterse de, diş çürüğü hala çocukluk döneminin en yaygın kronik hastalığı olmaya devam etmektedir. Yüksek riskli popülasyonlarda diş çürüğü yaygındır, hızlı ilerler ve epidemiktir. Erken çocukluk çağı çürüğü (EÇÇ) ifadesi 71 aya kadar olan çocuklarda süt dişlerinin en az bir yüzeyinde çürük bulunması olarak tanımlanır (9).

Çeşitli ülkelerdeki EÇÇ prevalansları şöyledir: Kanada % 50-80, Kuzey Amerika %11-72, İran %19,5-44, Brezilya %46 (10). 2012-2013 yılları arasında yapılan resmi raporlamada EÇÇ prevalansı %52,3 ve ortalama dft 8,9 olarak ifade edilmiştir (11).

2010 yılında iki farklı ilde yaş aralığı 3-5 olan toplam 499 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada çürük prevalansı %60,72, dft(t) 2,79±3,39 olarak tespit edilmiştir (12). Ülkemizde EÇÇ prevalansı %40,7-69,8 arasında rapor edilmiştir (13).

Dünya Diş Hekimleri Birliği (FDI-World Dental Federation) raporları ile dünya genelinde erken çocukluk çağı çürüklerinin önlenemez artışı gözler önüne serilmiştir. Refah düzeyinin artışı ile paralellik göstermemesi beklenen erken çocukluk çağı çürüklerinin her şartta artması, ağız diş sağlığı konulu eğitimlerin artırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çocuk diş hekimi ve diş hekimi sayılarının sınırlı olması, ağız diş sağlığına ilişkin eğitimlerde diş hekimliği dışından kişilerin eğitilmesini gerekli kılmaktadır (8). Özellikle çocuklara ulaşma konusunda öğretmenlerden yararlanmak çürük prevalansını düşürmede etkili bir yol olabilmektedir (6). Eğitimcilerin ağız diş sağlığı konusundaki eğitim ihtiyaçlarını belirlemek hedefe ulaşmanın ilk basamağı olmalıdır.

Bu çalışmada çeşitli branşlarda görev yapan 164 öğretmen ile 153 eğitim fakültesi öğrencisine, bebeklerin ilk dişlerinin çıkma zamanı, çocukların ilk daimi dişlerinin sürme yaşları ve çocukların dişlerini fırçalamaya başlama zamanları sorularak, bilgi düzeylerinin ölçülmesi hedeflenmiştir.

Materyal-Metot

Bu çalışmada öğretmenlerin ve eğitim fakültesi öğrencilerinin diş sürmesi konusundaki bilgi düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmış ve yüz yüze anket yöntemi tercih edilmiştir.

Özel ve devlete ait olmak üzere toplam altı okul ziyaret edilmiştir. Anket uygulamasından önce anketin önemi anlatılmış, Helsinki deklarasyonuna uygun olarak katılımcının -bilgilendirilmiş olur- onayı alınmış ve gizliliği konusunda güvence verilmiştir. Anketler öğretmenlerin mesai saati dışındaki teneffüs zamanlarında ve okul binası içerisinde bulunan öğretmenler odasında gerçekleştirilmiştir. Anketin cevaplandığı süre boyunca katılımcının dikkatini dağıtacak, başka bir katılımcı ile iletişime geçecek, bir kaynaktan faydalanarak öznel olmayan bir cevap vermesini engelleyecek tüm faktörler ortadan kaldırılmıştır.

Ankete katılan öğretmenler 60 ay-14 yaş grubu öğrencilerin eğitiminden sorumlu olup, toplam 164 kişidir.

Eğitim fakültesi öğrencileri de okul öncesi, ilkokul ve çocuk gelişimi bölümlerinin 1-4. sınıflarında okumakta olup toplam 153 kişidirler. Öğretmen katılımcılarda olduğu gibi anket uygulamasından önce anketin önemi anlatılmış, Helsinki deklarasyonuna uygun olarak katılımcının "bilgilendirilmiş olur" onayı alınmış ve gizliliği konusunda güvence verilmiştir.

Öğretmenler için hazırlanan anket formu iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda sırasıyla; öğretmenin branşı, meslekteki çalışma süresi, cinsiyeti, çocuk sahibi olup olmadığı gibi demografik bilgiler derlenerek anket formuna kaydedilmiştir. İkinci kısımda ise bebeklerin ilk dişlerinin çıkma zamanı, çocukların diş değiştirme yaşları ve diş fırçalamaya başlama zamanları sorularak bilgi düzeylerinin belirlenmesi sağlanmıştır.

Eğitim fakültesi öğrencileri için hazırlanan anket formu da iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda; eğitim fakültesinin hangi bölümünde okuduğu, kaçınıcı sınıfta olduğu, kardeşinin olup olmadığı gibi demografik bilgiler derlenerek anket formuna kaydedilmiştir. İkinci kısımda ise, öğretmenler için hazırlanan ankette olduğu gibi, bebeklerin ilk dişlerinin çıkma zamanı, çocukların ilk daimi dişlerinin sürme yaşları ve diş fırçalamaya başlama zamanları sorularak bilgi düzeylerinin belirlenmesi sağlanmıştır.

Elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışma İstanbul Aydın Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 13.05.2015, karar no: 2015-10).

Bulgular

Çalışmaya katılan öğretmenlerin demografik bilgileri Tablo 1 de, eğitim fakültesi öğrencilerinin demografik bilgileri ise Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 1. Öğretmen katılımcıların yanıtlarının değişkenlerle karşılaştırılması

		Süt dişi sürmesi		Daimi diş sürmesi		Diş fırçalama zamanı		
		4 ay-1 yaş	Yanlış cevap	5,5-7 yaş	Yanlış cevap	İlk süt dişi ile	2-3 yaşında	7 yaşından sonra
Cinsiyet	Kadın	111(%94,1)*	7(%5,9)	94(%80,3)	23(%19,7)	14(%11,4)	104(%84,6)	5(%4,1)
	Erkek	29(%76,3)*	9(%23,7)	29(%82,9)	6(%17,1)	1(%2,4)	36(%87,8)	4(%9,8)
Branş**	Sınıf öğretmeni	60(%92,3)	5(%7,7)	58(%92,1)	5(%7,9)	7(%10,4)	57(%85,1)	3(%4,5)
	Ana okulu	36(%94,7)	2(%5,3)	30(%83,3)	6(%16,7)	4(%10,3)	31(%79,5)	4(%10,3)
	Branş ögr	44(%83)	9(%17)	35(%66)	18(%34)	4(%6,9)	52(%89,7)	2(%3,4)
Çalışma süresi***	6 ay-4 Yıl	34(%89,5)	4(%10,5)	23(%63,9)	13(%36,1)	5(%11,99)	32(%76,2)	5(%11,9)
	5-9yıl	41(%89,1)	5(%10,9)	34(%77,3)	10(%22,7)	2(%4,9)	42(%91,3)	2(%4,9)
	10-14 yıl	39(%95,1)	2(%4,9)	37(%92,5)	3(%7,5)	7(%16,7)	35(%83,3)	0
	15 yıl ve üstü	26(%83,9)	5(%16,1)	29(%90,6)	3(%9,4)	1(%2,9)	31(%91,2)	2(%5,9)

*p<0,004 p<0,05 Fisher's exact test

**p<0,002 p<0,05 Ki kare testi

*** p<0,005 p<0,05 Ki kare testi

Tablo 2. Eğitim fakültesi öğrencilerinin yanıtlarının değişkenlerle karşılaştırılması

		Diş sürmesi		Daimi diş sürmesi		Diş fırçalama zamanı	
		4-12 ay	Yanlış cevap	5-7 ay	Yanlış cevap	İlk dişi sürer sürmez	Yanlış cevap
Cinsiyet	kız	122(%85,9)*	20(%14,1)	76(%55,9)	60(%44,1)	15(%11,3)	118(%88,7)
	erkek	2(%25)	6(%75)	3(%50)	3(%50)	0(%0)	6(%100)
Sınıf	1.sınıf	79(%87,8)**	11(%12,2)	53(%61,6)	33(%38,4)	4(%4,9)	78(%95,1)
	2. sınıf	20(%62,5)	12(%37,5)	10(%34,5)	19(%65,5)	4(%13,3)	26(%86,7)
	3.sınıf	23(%92)**	2(%8)	14(%58,3)	10(%41,7)	5(%20,8)	19(%79,2)
	4.sınıf	2(%66,7)	1(%33,3)	2(%66,7)	1(%33,3)	2(%66,7)**	1(%33,3)
Kardeş	yok	10(%76,9)	3(%23,1)	8(%61,5)	5(%38,5)	4(%30,8)	9(%69,2)
	var	114(%83,2)	23(%16,7)	71(%55,1)	58(%44,9)	115(%91,4)**	11(%8,7)

*Fisher's Exact Test p<0,000 p<0,05

**Ki kare testi p<0,005 p<0,05

Çalışmaya katılan öğretmenlerin 123'ü kadın, 41'i ise erkektir. Meslekte çalışma süreleri 6 ay – 36 yıl arasında değişmektedir. Çalışma sürelerine göre 6 ay-4 yıl, 5-9 yıl, 10-14 yıl ve 15 yıl ve üzeri olarak dört gruba ayrılmışlardır. Çalışma gruplarının sayıları ve yüzdelik dilimleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan öğretmenler branşlarına göre üç gruba ayrılmıştır. Sınıf öğretmenleri (n=67), özel eğitim, çocuk gelişimi, okul öncesi, anaokulu ve rehberlik öğretmenleri (n=39) ve branş öğretmenlerinden oluşurken (n=58) matematik, İngilizce, fen bilimleri, sosyal bilgiler, bilişim teknolojileri, Türkçe, beden eğitimi, biyoloji, müzik, görsel sanatlar ile din kültürü ve ahlak bilgisi öğretmenlerinden oluşmuştur. Katılımcıların % 68,3'ü evli iken, %31,7'si bekar. Çalışmaya katılanların yarısının (n=83) çocuğu vardır.

Çalışmaya katılan eğitim fakültesi öğrencilerinin 145'i kız, 8'i erkektir. 83'ü okul öncesi, 40'ı çocuk gelişimi ve 30'u da ilköğretim bölümünde okumaktadırlar. Katılımcıların 91'i 1. Sınıfta, 32'si 2. Sınıfta, 27'si 3. Sınıfta ve 3'ü de son sınıfta okumaktadırlar. Kardeş sayılarına bakıldığında 12'sinin kardeşinin olmadığı, 64'ünün 1 kardeşi olduğu, 42'sinin 2 kardeşi olduğu, 35'inin de 3 ve daha fazla sayıda kardeşinin olduğu belirlenmiştir.

Ankette yer alan soruların cevapları Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi 2012 Kılavuzu (American Academy of Pediatric Dentistry-AAPD) (14) doğrultusunda değerlendirilerek; "Bebeklerin ilk dişleri ne zaman çıkar?" sorusunun doğru cevabı 4-12 ay olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan öğretmenlerin %85,4'ü doğru yanıt vermiştir. %4,9'u soruyu yanıtsız bırakmıştır. Eğitim fakültesi öğrencilerinin %81,6'sı doğru yanıt vermiştir.

"Çocukların diş değiştirme yaşları ne zaman başlar?" sorusunun doğru cevabı 5-7 yaş olarak kabul edilmiştir. Öğretmen katılımcıların %75'i soruyu doğru cevaplarken; eğitim fakültesi öğrencisi katılımcıların %51,7'si bu soruyu doğru yanıtlamıştır. "Diş fırçalamaya ne zaman başlanmalıdır?" sorusunun doğru cevabı ilk süt dişi çıktığında olarak kabul edilmiştir. Eğitim fakültesi öğrencilerinin ancak %9,2'si, öğretmenlerin ise %9,1'i bu soruyu doğru cevaplamıştır. Öğretmenler ile eğitim fakültesi öğrencilerinin bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında; diş fırçalamaya başlama ve bebeklerin ilk dişlerinin çıkma zamanı hakkındaki cevaplar arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, çocukların diş değiştirmeye başlama yaşı hakkındaki soruya verilen cevaplarda anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p<0,002; p<0,05).

Verilen cevaplar, öğretmenler için, branşlara, öğretmen olarak çalışma süresine, cinsiyete ve çocuk sahibi olma durumlarına göre değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Branşlar düzeyinde karşılaştırıldığında çocukların diş değiştirme yaşını branş öğretmenlerinin %66'sının doğru olarak cevapladığı görülmüştür. Bu oran sınıf öğretmenleri ya da okul öncesi eğitim öğretmenleri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha düşüktür (p:0,002; p<0,05).

Öğretmen olarak çalışma süresi göz önüne alındığında çalışma süresi 10-14 yıl (%92,5) ve 15 yıldan fazla olan (%90,6) öğretmenlerin, çocukların diş değiştirme yaşlarını doğru olarak bilme oranları çalışma süresi 6 ay-4 yıl (%63,9) ve 5-9 yıl (%77,3) olan öğretmenlerden anlamlı düzeyde daha yüksektir (p:0,005; p<0,05).

Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalarda, kadın öğretmenlerin bebeklerin ilk dişlerinin sürme zamanları sorusunu doğru yanıtlama oranları (%94,1), erkek öğretmenlerden (%76,3) anlamlı düzeyde daha yüksektir (p:0,004; p<0,05)

Çocuk sahibi olmak ya da olmamak sorularına doğru yanıt verilme düzeylerini etkilememiştir.

Verilen cevaplar eğitim fakültesi öğrencileri açısından bakıldığında, bölüm, sınıf, cinsiyet ve kardeş sahibi olma durumuna göre değerlendirilmiştir. Bebeklerin ilk dişlerinin sürme yaşı 2. Sınıf öğrencileri tarafından anlamlı düzeyde yanlış cevaplanmıştır. Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalarda kız öğrencilerin sorulara anlamlı düzeyde doğru cevap verdiği görülmüştür. Kardeş sahibi olmanın ya da olmamanın verilen cevapları etkilemediği belirlenmiştir.

Tartışma

Küçük çocuklarda diş çürüğü, özgüven eksikliği, enfeksiyon, ağrı, zor çiğneme, beslenme bozukluğu, gelişim geriliği, gibi durumlara yol açabilir. Bu açıdan bakıldığında bebeklerin erken dönemlerde çürük risk düzeylerinin tespit edilmesi ilerleyen dönemlerdeki problemlerin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Okul çağı çocukları ağız ve diş sağlığı açısından üzerinde çalışılması gereken en önemli yaş grupları arasında yer almaktadır. Okul dönemi ana okulları da dahil edildiğinde yaklaşık 3-19 yaş grubu çocukları kapsamaktadır. Diş çürüğüne bağlı rahatsızlıklar eğitim-öğrenim günlerinde kayıp yaşanmasına ve günlük aktivitelerde kısıtlamaya neden olurken bir başka zararlı etkisi de yaşam kalitesinin azalması ve ağız diş sağlığı düzeyindeki düşüştür (15, 16). Öğrenciler okulda geçirdikleri bu süreçte çocukluktan ergenliğe ulaşırlar ve ağız sağlığı ile ilgili inanış ve davranışlarını geliştirirler. Özellikle sosyo-kültürel ve ekonomik şartlar nedeniyle yüksek çürük risk grubundaki birçok çocuk için ağız diş sağlığı eğitimi alabileceği ve diş hekimi ile tanışabileceği en uygun yer okul olabilmektedir. Ayrıca bu yaş grubunda ağız ve diş sağlığı açısından korunma tedbirleri en etkili düzeyde gerçekleştirilebilmektedir. Bu amaca yönelik olarak yapılacak sağlık eğitimi çalışmalarının ve girişimlerinin öğrencilerin ilerleyen yaşamlarında ağız ve diş sağlıklarını doğrudan etkileyebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (17, 18). Bu nedenle bu çalışmada mesleğini aktif olarak icra eden öğretmenler ile öğretmenlik mesleğinin eğitimi alan öğretmen adayları ile çalışılmıştır.

Ağız-diş sağlığına yönelik erken dönem koruyucu uygulamaların gerçekleştirilmesi, ileri dönemlerde gerek ağız sağlığı gerek genel sağlık açısından daha kapsamlı ve pahalı tedavilere ihtiyacı azaltmaktadır. (7, 14). Ülkemiz genelinde çocukların yukarıda da belirtildiği üzere dmf ve DMFT düzeyleri göz önüne alındığında koruyucu uygulamaların pekiştirilmesinde öğretmenlerin rolü yadsınamaz. Bu çalışmada hem öğretmenlerin hem de öğretmenlik öğrencilerinin bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çocuklar yaşama dair ilk bilgilerini ailelerinden alırlar. Alışkanlıkları aileye çok bağımlı oldukları bu dönemde oluşmaya başlar (19). Alışkanlıklarının yerleşmeye başladığı yaşlarda okul gündelik hayatlarının önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Özellikle okul öncesi ve ilkokul yılları sağlık ve öz bakım ile ilgili davranışlarının yerleşmesinde büyük önem taşımaktadır. Tam da bu esnada öğretmenin etkisi ortaya çıkmaktadır. Ağız diş sağlığını sağlık eğitiminin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edersek okul temelli ağız diş eğitimi uluslararası düzeyde kabul görmüş bir modeldir (4, 5, 7, 9). Dünyada pek çok çalışma ile okuldaki öğretmenin öğrencileri üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Öğretmenin çocuk üzerindeki etkisi göz önüne alındığında ağız diş sağlığı eğitimlerinde öğretmenlerden faydalanmak ekonomik olarak da ülkeye fayda sağlayacaktır (5, 9). Bu süreçte öğretmenin sahip olduğu bilgi, davranış ve istek öğrencilerinin ağız diş sağlığına yönelik alışkanlıklarının yerleşmesinde önem taşımaktadır. Öğretmenin çocuğa ulaşması ve ağız-diş sağlığı konusunda verilen yönergenin uygulanmasını kontrol edebilmesi daha kolaydır. Öğretmenin çocuk ile her gün iletişim halinde olması, yapılanı takdir etmesi de çocuk için bir teşviktir. Çocuğun saygı duyduğu kişiden, yani -öğretmeninden-, gelen bu teşvik ağız- diş sağlığına yönelik alışkanlıkların pekişmesinde etkili olacaktır. Ağız-diş sağlığı için öğretmenleri kullanma kavramının, arada bir diş hekimleri tarafından verilen eğitimlerden daha etkili, daha uygulanabilir olduğu görülmüştür (20, 21). Tekrarlanan ağız diş sağlığı uygulamaları ile okula giden çocukların bilgi düzeylerinde ve plak indeksi puanlarında azalma olduğu gösterilmiştir (20). Bu konudaki en önemli kısıt öğretmenin konu hakkındaki bilgi düzeyidir. Bu çalışmada da görüldüğü üzere öğretmenlerin bilgi düzeyleri oldukça düşüktür. Daimi dişlerin sürmeye başlama yaşı sorusu, eğitim fakültesi öğrencileri ile karşılaştırıldığında, öğretmenler tarafından anlamlı düzeyde doğru cevaplandırılmıştır. Bu sonucun katılımcı öğretmenlerin yarıdan fazlasının çocuk sahibi olması ile ilgisi olabilir. Eğitim fakültesi öğrencilerinin daimi dişlerin sürmesi hakkındaki bilgi düzeylerinin öğretmen grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Her ne kadar öğretmen grubunun yarısının çocuğu olsa da, eğitim fakültesi öğrencilerinin de %90 dan fazlasının kardeşi olsa da sorulara alınan yanıtların doğru olma oranı beklentinin altındadır. Aljanakh ve ark tarafından yapılan bir çalışmada kadın öğretmenlerin dişeti hastalıkları ve diş çürükten korunma konusunda daha bilgili olduğunu ortaya koymuştur (21). Bu çalışmada da hem öğretmenler arasında hem de eğitim fakültesi öğrencileri grubunda kızların doğru cevap verme

düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum erkek katılımcı sayısının az olmasından da kaynaklanmış olabileceği gibi, öğretmen katılımcıların yarısının çocuk sahibi olması ile de ilintili olabilir.

Sonuç

Ülkemizdeki ağız diş sağlığı düzeyini arttırmak için yapılacak herhangi çalışmada öğretmenlerin pozitif etkisi göz ardı edilemez. Ancak bu çalışmada eğitim fakültesi öğrencileri ve öğretmenler arasında diş sürmesi konusunda ciddi bilgi eksiklikleri olduğu görülmüştür. Sadece sürme konusunda değil, travma, diş fırçalama, çürüksüz beslenme konuları ile ilgili olarak bilgi düzeyi değerlendirmeleri yapılarak, belli aralıklarla ağız diş sağlığı konusunda bilgilendirilmeleri ve bilgilerinin güncellenmesi gerekmektedir. Eğitim fakültesi müfredatlarına gelecek şekilde ağız-diş sağlığı eğitim programı oluşturulmalıdır. Öğretmenler için de “Eğiticinin eğitimi” başlıklı eğitimlere ihtiyaç duyulacaktır. Bu konuda diş hekimleri ve meslek odalarına çok iş düşmektedir.

Kaynaklar

1. Sever M. Kadınlık, annelik, gönüllü çocuksuzluk: Elisabeth Badinter’den kadınlik mı annelik mi?, Tina Miller’den annelik duygusu: mitler ve deneyimler ve Corinne Maier’den no kid üzerinden bir karşılaştırmalı okuma çalışması. Fe Dergi 2015; 7(2): 72-86.
2. Kılıç T, Çakıcı AB. Sağlık ve eğitim sektöründeki kadın çalışanların cam tavan algısının karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Derg, 2016; 19(3): 283-303.
3. Gündüz Y. Öğretmen algılarına göre kadın öğretmenlerin kariyer engellerinin incelenmesi. Abant İzzet Baysal Üniv Derg 2010; 10(1): 133-49.
4. Karabekiroğlu S, Ünlü N. Toplum bazlı koruyucu ağız diş sağlığı programlarında erken dönem koruyucu uygulamaların yeri ve önemi. EÜ Dişhek Fak Derg 2017; 38-2: 89-100.
5. Maganur PC, Satish V, Marwah N, Vishwas TD, Dayanand MC. Knowledge, attitudes, and practices of school teachers toward oral health in Davangere, India. Int J Clin Pediatr Dent 2017; 10(1): 89-95.
6. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. Caries Res 2004; 38: 182-191.
7. Duangthip D, Chen JK, Gao SS, ManLo EC, Chu CH. Managing early childhood caries with atraumatic restorative treatment and topical silver and fluoride agents. Int J Environ. Res Public Health 2017; 14: 1204.
8. FDI World Report 2015 the Challenge of Oral Disease, a

call for global action, The oral health atlas second ed. <https://www.fdiworlddental.org/resources/oral-health-atlas/oral-health-atlas-2015>.

9. Altun C, Güven G, Başak F, Akbulut E. Altı-onbir yaş çocukların ağız-diş sağlığı yönünden değerlendirilmesi Gulhane Tıp Derg 2005; 47: 114-8.
10. Sezin-Ozer S., Şen-Tunç E. Erken çocukluk çağı çürükleri. Atatürk Univ Diş Hek Fak Derg 2009; 19: 115-123.
11. Bourgeois DM, Llodra JC. Global burden of dental condition among children in nine countries participating in an international oral health promotion programme, 2012–2013. Int Dent J 2014; 64(2): 27–34.
12. Doğan D, Dülgergil ÇT, Yıldırım I, Çolak H, Hamidi MM, Ertuğrul E. İki farklı il merkezinde yaşayan okul öncesi çocuklarda çürük prevalansının belirlenmesi:bir ekonomik analiz ve bir projeksiyon. ADO J Clinical Sciences 2011; 5(2): 849-858.
13. Colak H, Dülgergil CT, Dalli M, Hamidi MM. Early childhood caries update: a review of causes, diagnoses, and treatments. J Nat Sci Biol Med 2013; 4(1): 29-38.
14. American Academy Of Pediatric Dentistry. Guideline on management of the developing dentition and occlusion in pediatric dentistry. Pediatr Dent 2012; 34: 239-251.
15. Onoribe U, RozierRG, Cantrell J,King RS. Effects of enamel fluorosis and dental caries on quality of life. J Dent Res 2014; 93: 972-9.
16. Tinanoff N, Reisine S. Update on early childhood caries since the surgeon general’s report. Acad Pediatr 2009; 9(6): 396- 403.
17. Chen MS. Oral health of disadvantaged populations. In: Cohen LK, Gift CH, ed: Disease Prevention and Oral Health Promotion. Copenhagen: Munksgaard, 1995:152-212.
18. Burt BA. Prevention policies in the light of the changed distribution of dental caries. Acta Odontol Scand 1998; 56: 179-86.
19. Elkarmi R, Shore E, O’Connell A. Knowledge and behavior of parents in relation to the oral and dental health of children aged 4-6 years. Eur Arch Paediatr Dent 2015; 16: 199-204.
20. Mota A, Oswal KC, Sajnani DA, Sajnani AK. Oral health knowledge, attitude, and approaches of pre-primary and primary school teachers in Mumbai, India. Scientifica 2016, Article ID 5967427, 8 pages.
21. Aljanakh M, Siddiqui AA, MirzaAJ. Teachers’ knowledge about oral health and their interest in oral health education in Hail, Saudi Arabia . Int J Health Science 2016; 10(1): 87-93.



Türkiye’de Hastane Verimliliğinin Meta Analiz Yöntemiyle Tespit Edilmesine Yönelik Bir Araştırma

A Research on the Determination of Hospital Efficiency by Meta Analysis Method

Arzu Yiğit¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF Sağlık Yönetimi Bölümü, Hastane İşletmeciliği Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Verimlilik ve etkinlik hem sağlık sektöründe hem de diğer sektörlerde önem ve öncelik verilen ve sürekli gündemde olan kavramlardır. Sağlığa ayrılan kaynakların büyük bir çoğunluğu sağlık sistemi içerisinde hastanelere tahsis edilmektedir. Bu nedenle sağlık sisteminin finansal sürdürülebilirliğini sağlamada hastanelerin verimli olarak sağlık hizmeti sunması gerekmektedir. Bu araştırmanın amacı, Türkiye’de sağlık kuruluşlarının teknik verimliliğini meta analiz yöntemiyle tespit etmektir.

Materyal-Metot: Araştırma kapsamında Türkiye’de 2000-2018 yılları arasında sağlık kurumlarının teknik verimliliğini VZA yöntemi ile tespit eden çalışmaların literatür tarama stratejilerine göre sistematik taraması yapılmıştır. Araştırmada kalite değerlendirilmesi yapılmış ve elde edilen çalışmalar meta analiz yöntemi ile analiz edilmiştir. Meta analize dahil edilen çalışmaların homojenliğini test etmek Cochran Q istatistiği ve I² değerleri hesaplanmıştır. Yayın yanlılığı huni grafiği, Egger’s linear regression testi ile Begg ve Mazumdar sıra korelasyonları istatistiği ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Rastgele etkiler modelinde yürütülen araştırmada hastanelerin verimlilik skoru 0,82 (G.A; 0,78-0,86; p<0,05) olarak tespit edilmiştir. İncelenen araştırmaların Sağlık Bakanlığı, Özel, Üniversite ve Karma mülkiyet durumu (Qb=9,67; p>0,05) ve yayın türünün (Qb=3,88; p>0,05) moderatör rol oynamadığı saptanmıştır. Ayrıca analizler sonucu yayın yanlılığının olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu araştırmada, Türkiye’de hastanelerin teknik verimlilik skoru 0,82 olarak tespit edilmiştir. Verimlilik skorunda bir birimlik artış sağlık sisteminin ve hastanelerin performansına önemli düzeyde katkı sağlayacaktır. Bu nedenle Türkiye’de hastane verimliliğinin artırılabilmesi için; insan gücü, yatak, tıbbi teknoloji, bina, sermaye gibi kaynakların etkin ve verimli kullanılmasına yönelik sağlık politikaları geliştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Meta Analiz, Hastane, Teknik Verimlilik.

Abstract

Objective: Productivity and efficiency are the concepts that are given importance and priority both in the health sector and in other sectors and are constantly on the agenda. Most of the resources allocated to health are allocated to hospitals within the health system. For this reason, hospitals should provide health services efficiently in order to ensure the financial sustainability of the health system. The purpose of this research, technical efficiency of health care organizations in Turkey is to identify the meta-analysis.

Material-Method: The technical efficiency of medical institutions in Turkey between the years 2000-2018 within the scope of the research study was conducted with DEA method for detecting systematic screening strategies according to their literature. Quality evaluation was performed in the study and the studies were analyzed with meta-analysis method. Cochran Q statistic and I² values were calculated to test the homogeneity of the studies included in the meta-analysis. The publication bias funnel graph was analyzed with Egger’s linear regression test and Begg and Mazumdar rank correlation statistics.

Results: Hospitals' efficiency score was found to be 0.82 (G.A;0.78-0.86;p<0.05). It was determined that the Ministry of Health, Private, University and Mixed ownership status (Qb = 9.67; p>0.05) and publication type (Qb =3.88;p>0.05) did not play a moderator role. In addition, it was found out that there was no publication bias.

Conclusions: In this study, scores of technical efficiency of hospitals in Turkey was determined to be 0.82. A one-unit increase in the efficiency score will significantly contribute to the performance of the health system and hospitals. Therefore, in order to increase the efficiency of hospitals in Turkey; health policies should be developed for efficient and efficient use of resources such as manpower, bed, medical technology, building, capital.

Keywords: Meta Analysis, Hospital, Technical Efficiency.

Giriş

Verimlilik diğer sektörlerde olduğu gibi hastane işletmeleri için de oldukça önemli ve sürekli gündemde olan bir kavramdır. Türkiye’de sağlık harcamalarının büyük bir çoğunluğu hastaneler tarafından sunulan sağlık hizmetleri için harcanmaktadır. Hastaneler bir sağlık sisteminin en önemli bileşeni ve en çok kaynak tüketen birimdir (1). Bu nedenle hastane verimsizlikleri sağlık sisteminin de en önemli verimsizlik nedenlerinden biridir.

Gelişmiş birçok ülkede sağlık sisteminde ve hastanelerde verimlilik ölçümü, temel sağlık politikasıdır (2). Türkiye’de 1990’lı yıllardan itibaren, sağlık master planında, ulusal sağlık politikası dokümanlarında ve sağlıkta dönüşüm rehberinde sağlık hizmetlerinin organizasyonunda, sunulmasında ve finansmanında etkinlik, verimlilik ve eşitlik sağlama amacıyla çeşitli reformlar yapılmıştır (3, 4). Sürdürülebilir bir sağlık sistemi için verimlilik artışları günümüzde de önemini korumaktadır. Türkiye’de on birinci kalkınma planında (2019-2023) sağlık sisteminde ve hastanelerde verimliliği artırmak için hizmet sunucusu ve ödeyici rolleri, hizmet kalitesi, mali sürdürülebilirlik, denetim ve performansa ilişkin hedefler yer almıştır (5).

Verimlilik ve etkinlik hastanelerin en önemli amaçlarında birisi olarak kabul edilmektedir (6). Verimlilik ile etkinlik bazen birbiri ile karıştırılabilmektedir. Verimlilik aslında girdiler ve çıktılar arasındaki ilişkiyi tespit eden bir ölçüdür ve amaçların en az kaynak kullanılarak gerçekleştirilmesidir (6). Verimlilik, yapılan işleri en doğru biçimde ve en az maliyetle gerçekleştirmek iken, etkinlik kurumun amaçlarını ve hedeflerini belirleme ve gerçekleştirme yeteneği olup doğru işi yapmaktır (7). Verimlilik girdiler (input) ve çıktılara (output) odaklanırken; etkinlik, çıktılar (output), sonuçlar (outcome) ve etkileriyle (impact) ilgilenmektedir. Verimlilik üretim faktörlerinin ne derece uygun kullanıldığını, etkinlik ise amaçlara ne derecede ulaşıldığını ölçmektedir (8). Bu kapsamda değerlendirildiğinde bir hastane verimli olabilir ancak etkin olmayabilir veya etkin bir hastane kaynaklarını verimli kullanmayabilir (9). Bu nedenle hastanelerin amacı hem verimliliği hem de etkinliği en üst düzeye çıkarmaktır.

Pek çok ülke sağlık sistemlerinde insan gücü, teçhizat, ilaç ve tıbbi malzemeler gibi kaynaklar için oldukça fazla sağlık harcaması yapılmakta ve bu harcama yıllar bazında sürekli artmaktadır (10). Hastanelerde ise verimsizliğe yol açan temel nedenler arasında girdilerin (personel, malzeme, ilaç, sağlık teknolojisi, yatak, bina vb.) verimli kullanılmaması yer almaktadır. Örneğin ilaç ve tıbbi malzemeler, hastane bütçesinde önemli bir unsur oluşturmaktadır. Etkin bir şekilde yönetilmediği takdirde hastanelerin en önemli kaynak israfları arasında yer almaktadır (11). Artan finansal baskılar, hızla değişen ve gelişen sağlık teknolojisi, hastanelerin rekabet etmesi, hasta memnuniyetindeki düşüşler ve geri ödeme kurumlarının maliyet kısıtlayıcı politikaları hastaneleri kaynaklarını maliyet etkin ve verimli kullanılmasına ve çağdaş işletmecilik anlayışına göre yönetilmeye zorlamaktadır (4, 12-16).

Bir hastane işletmesinin hem verimliliğini hem de etkinliğini etkileyen en önemli faktörlerden biri maliyetlerdir. Çünkü bir

sağlık hizmeti üretirken ne kadar az girdi kullanır ise maliyetler de o kadar az olacaktır. Hastane maliyetlerini etkileyen temel nedenler; personel maliyetlerinin sürekli artması (maaş, ek ödeme), yatak kapasitesinin etkin kullanılmaması, hastane büyüklüğü, hizmet kalitesi, nüfusun yoğunluğu, hastane binasının yaşı, cihazların yaşı, hastanenin mülkiyet durumu, hastane imajı, sağlık profesyonellerinin niteliği, hastanenin teknik ve tıbbi cihaz alt yapısı, mali durumu olarak sıralanabilir (17, 18). Günümüzde kaynak kullanımı ve hastane verimliliği sağlık politikasının önemli konuları haline gelmiştir (19). Bu nedenle hastaneler varlıklarını sürdürebilmeleri için yüksek kalitede tıbbi hizmetleri en az maliyetle etkin ve verimli üretmeleri gerekmektedir (11).

Türkiye’de hastanelerin teknik verimliliği tespit etmek için performans ölçüm aracı olarak araştırmacılar büyük bir çoğunlukla Veri Zarflama Analizi (VZA) kullanmaktadır. VZA, benzer girdileri kullanarak benzer sağlık hizmeti çıktısı üreten karar verme birimlerinin (KVB) görel etkinliklerini ölçmeye yarayan parametrik olmayan bir performans ölçüm yöntemidir (3, 20). Türkiye’de hastanelerin teknik verimliliklerini tespit etmek için oldukça fazla sayıda akademik çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle hastane verimliliği konusunda yapılmış, birbirinden bağımsız benzer akademik çalışmaların verimlilik skorlarından genel bir sonuç elde etmek için bu araştırma yapılması ihtiyacı doğmuştur.

Materyal-Metot

Araştırmada Türkiye’deki hastane işletmelerinin teknik verimliliği sistematik tarama ve meta analiz yöntemiyle incelenmiştir. Araştırmada ilk önce çeşitli veri tabanlarının literatür tarama stratejisine göre ilgili sistematik taraması yapılmıştır. Sistematik tarama yapıldıktan sonra gerekli verileri sağlayan çalışmalardan meta analiz yapılmıştır. Buna göre; sistematik tarama çeşitli veri tabanlarının belli kurallar dahilinde taranarak incelenen konu ile ilgili araştırmaların bulunması, bu araştırmaların çalışmaya alma ve dışlama kriterlerine göre seçilmesi, yanlılık ve diğer metodolojik özellikler açısından değerlendirilmesi ve elde edilen bulguların özetlenmesidir (21). Meta-analiz ise, belirli bir alanda, farklı yer ve zamanda birbirinden bağımsız yapılmış birden çok araştırmanın sonuçlarını belirli ölçütler altında gruplayıp, bu çalışmalardan elde edilen nicel araştırma bulgularının birleştirilerek istatistiksel analizinin yapılmasıdır (22, 23).

Verilerin Toplanması

Araştırma kapsamında Türkiye’de hastane işletmelerinin teknik verimliliğini VZA yöntemi ile tespit eden araştırmalar yer almıştır. Bu araştırmaların tespit edilmesi sürecinde literatür taramasında araştırma sorusuna net bir şekilde cevap verebilmek için Tablo 1’de belirtilen araştırmada kullanılan dil, kanıt düzeyi, araştırma tarihi, veri kaynakları, anahtar kelimeler ile ilgili dışlama ve dahil etme kriterlerini de içeren literatür tarama stratejileri geliştirilmiştir. Bu çalışmaların belirlenmesi sürecinde; ProQuest, EBSCOhost, Scopus, Science Direct, Proquest, Medline, YÖK ulusal tez merkezi, Google Scholar, Ulakbim Ulusal Veri Tabanı ve internet arama motorlarından yararlanılmıştır. Çalışmada verilere ulaşmak için, 01.01.2000-31.12.2019 tarihleri arasında Türkçe ve

İngilizce olarak “Teknik Verimlilik, Etkinlik, Performans, Hastane ve VZA anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Veri tabanlarından elde edilen araştırma makaleleri dublikasyona yer vermemek, araştırma anahtar kelimelerinin geçtiği makaleleri tespit etmek ve araştırma konu başlıklarına göre araştırma kaynaklarını tasnifleyebilmek için Mendely programına yüklenmiştir. Araştırma kapsamına alınan bu çalışmalar, yayın sınıflama formu kullanılarak kodlanmıştır.

Tablo 1. Araştırma literatür tarama stratejisi

Literatür Tarama	Dâhil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Dil	İngilizce ve Türkçe tam metin araştırmalar	Dili Türkçe ve İngilizce olmayan özet ve tam araştırmalar
Kanıt Düzeyi	En iyi kanıt yaklaşımını kullanan araştırmalar	-
Araştırma Tarihi	01.01.2000-28.02.2019	-
Veri Kaynakları	YÖK ulusal tez merkezi, ProQuest, EBSCOhost, Scopus, Science Direct, Proquest, Medline, Google Scholar, Ulakbim Ulusal Veri Tabanı	Kaynaklarda tespit edilemeyen araştırmalar
Anahtar Kelimeler	Teknik Verimlilik Etkinlik Performans Hastane VZA	-
Araştırma Alanı	Kamu ve Özel Sektörde faaliyet gösteren hastaneler	Ağız ve Diş Sağlığı Merkezleri, Özel Dal Hastaneleri
Yöntem	Veri Zarflama Analizi ile yapılan çalışmalar	
İstatistik Veri	Meta-analiz için gerekli olan ortalama verimlilik skoruna ve karar verne birimlerine sahip olmak	Niceliksel bir veriye sahip olmaması, Hastane verimliliği ile ortalama skoru olmaması ve karar verme biriminin belirtilmemesi

Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri

Literatür taramasında elde edilen çalışmadan hangilerinin meta-analiz kapsamında kullanılacağı saptayabilmek amacıyla tüm çalışmalar dâhil edilme ve dışlama kriterlerine göre Tablo 1’de araştırma literatür tarama stratejisi geliştirilmiştir. Araştırma sistematik taraması bu kapsamda yürütülmüştür.

Kalite Değerlendirmesi

Araştırmada kalite değerlendirilmesi, belirlenen tarama stratejisi doğrultusunda verimlilik ölçümü çalışmalarını değerlendirmek için geliştirilen kontrol listesi referans alınarak (24, 25) araştırmacı tarafından yapılarak ve ikinci kez kontrol edilerek sonuçlandırılmıştır.

Verilerin Analizi

Araştırma verilerinin analizi meta-analiz paket programı

kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada heterojenliği test etmek için rastgele etki modeli kullanılmıştır. Bu kapsamda Cochrane Q istatistiği ve I^2 testleri yapılmıştır. Yayın yanlılığı var olup olmadığını tespit edebilmek için önce huni grafiğindeki saçılımlar değerlendirilmiş daha sonra Egger’s linear regression test ve Begg ve Mazumdar sıra korelasyonları istatistiki hesaplanmıştır.

Heterojenliği tespit etmede kullanılan Cochrane Q istatistiği en basit ve en yaygın yöntem olarak kabul edilmektedir (26). Heterojenlik testi olan I^2 (etkinin çalışma düzeyi ölçümü / the study – level measure of effect) ise etki büyüklüklerindeki toplam varyansın ne kadarının meta analize dahil edilen araştırmalar arasındaki varyanstan kaynaklandığını ifade eden istatistiktir (23, 26, 27). Heterojenlik ölçüsü 0 ile %100 arasında bir değer almaktadır ve %100’e yaklaştıkça heterojenlik artmaktadır. I^2 değeri %25 ise düşük, %50 ise orta ve %75 ve üzeri ise yüksek heterojenliği ifade etmektedir (28). Ortalama etki büyüklüklerinin değerlendirilmesinde, önemsiz düzeyde ($-0,15 < d < 0,15$), düşük düzeyde ($0,15 < d < 0,40$), orta düzeyde ($0,40 < d < 0,75$), yüksek düzeyde ($0,75 < d < 1,10$), çok yüksek düzeyde ($1,10 < d < 1,45$) ve mükemmel düzeyde ($1,45 > d$) sınıflandırması kullanılmıştır (26). Tau^2 testinde rasgele etki modelinde çalışmalar arasında varyansı 0,05 değerinin homojen olduğu kabul edilmiştir. Dahil edilen çalışmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

Araştırmada kullanılan veriler sistematik tarama modeli ile tespit edilmiş olup insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Bu sebeple etik kurul onayına gereksinim bulunmamaktadır. Araştırma sonuçları Türkiye’deki hastanelerin VZA verimlilik skorlarına göre teknik verimlilik düzeylerini inceleyen ve dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan çalışmalar ile sınırlıdır.

Bulgular

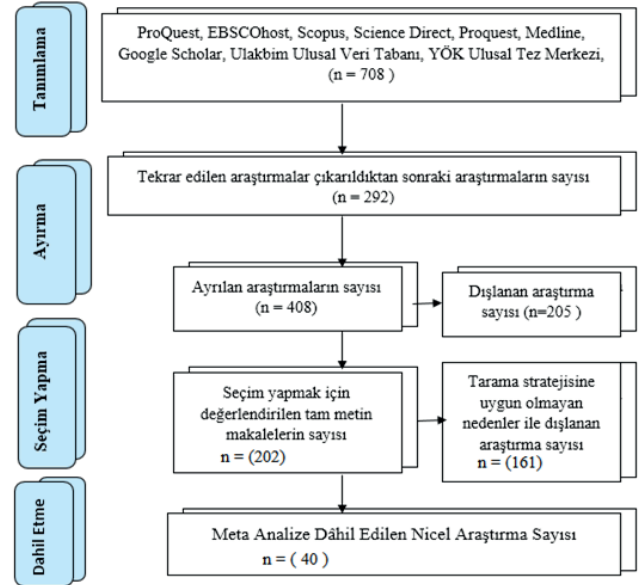
Araştırma kapsamında literatür tarama stratejisine uygun olarak 708 adet çalışma tespit edilmiştir. Bu çalışmaların 300’ünde dublikasyon olduğu tespit edilmiştir. Dublikasyonlar çıkarıldıktan sonra kalan 408 makalenin özeti, araştırma stratejilerine, dışlama ve dahil etme kriterlerine uygun olarak okunmuş ve 205 makale dışlanmış ve 203 araştırma kalmıştır. Araştırma literatür tarama stratejisine göre gerekli istatistik veri sağlamayan 163 araştırma dışlanarak 40 adet çalışma içerik bakımından irdelenerek oluşturulan kodlama formuna aktarılmıştır. Çalışmada bir araştırmadan iki meta analiz verisi alınmış ve toplam 41 verimlilik skoru kullanılmıştır. Araştırma sonuçları Şekil 1’de Moher ve arkadaşları tarafından geliştirilen PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) akış diyagramında sunulmuştur.

Araştırmada meta analizi yapılan çalışma listesi Tablo 2’de sunulmuştur. Bu göre araştırmacı adı, veri yılı, ortalama verimlilik skoru ve karar verme sayısı (n) bilgileri sunulmuştur (29-64). Araştırmada heterojenlik testi sonuçları Tablo 3’de verilmiştir. Heterojenlik testi sonucunda p değerinin 0,05’ten küçük ve Q değerinin df değerine karşılık gelen değerden büyük büyük olması nedeniyle analize dahil edilen bireysel çalışmaların meta-analiz uygulamasının heterojen

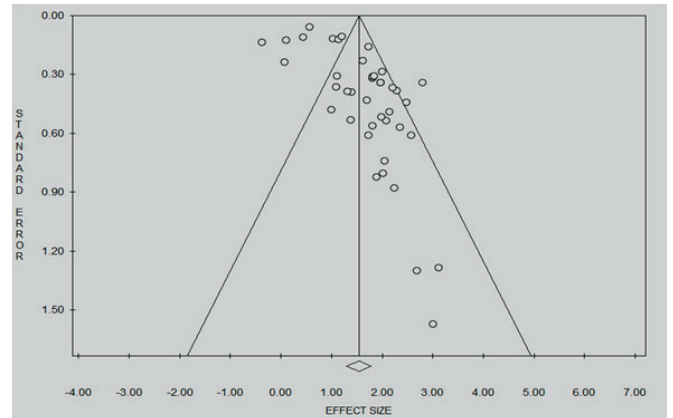
olduğu saptanmıştır. Heterojenlik seviyesini belirlemek için kullanılan I^2 istatistik değeri 90,27 tespit edildiğinden, araştırmada sabit etkiler modeline yerine rastgele etkiler modeli seçilmiştir.

Tablo 2. Meta analizi yapılan çalışma listesi

Sıra No	Yazar	Veri Yılı	Verimlilik Skoru (Ortalama)	KVB (n)
1	Aslan ve Mete, 2007 (29)	2002	0,80	22
2	Atılgan, 2016 (30)	2013	0,77	459
3	Atmaca ve Kartal, 2012 (31)	2011	0,85	21
4	Aytekin, 2011 (32)	2009	0,52	245
5	Bakırer, 2016 (33)	2014	0,73	22
6	Bal ve Bilge, 2013 (34)	2009	0,88	35
7	Bal ve Bilge 2010 (35)	2009	0,93	41
8	Bayraktutan ve Peh., 2010 (36)	2010	0,89	18
9	Beylik et al. 2015 (37)	2013	0,86	88
10	Çakmak et al., 2009 (38)	2004	0,87	41
11	Çelik ve Esmeray, 2014 (39)	2011	0,87	13
12	Çınaroğlu, 2018 (40)	2014	0,88	114
13	Doğan ve Gencan, 2014 (41)	2012	0,86	26
14	Elipek, 2018 (42)	2016	0,90	81
15	Gok et al. 2015 (43)	2008	0,61	318
16	Gok et al. 2015 (43)	2008	0,73	423
17	Gok ve Sezen, 2013 (44)	2008	0,76	348
18	Güçlü, 1999 (45)	1997	0,89	35
19	Gülcü ve Tutar, 2004 (46)	2001	0,52	69
20	Gülcü, 2004 (47)	1999	0,41	216
21	Gülcü et al. 2004 (48)	2001	0,81	88
22	Gülsevin ve Türkan, 2013 (49)	2011	0,91	15
23	Günay, 2010 (50)	2008	0,90	44
24	Keskin, 2018 (51)	2014	0,85	301
25	Irmak, 2014 (52)	2013	0,94	10
26	Kar et al. 2016 (53)	2014	0,79	40
27	Levent, 2010 (54)	2006	0,88	15
28	Keskin & Orhaner, 2017 (55)	2015	0,75	40
29	Özata, 2004 (56)	2002	0,84	132
30	Narcı et al. 2016 (57)	2010	0,64	1103
31	Öztürk, 2009 (58)	2007	0,91	39
32	Sezen ve Gök, 2009 (59)	2006	0,84	41
33	Şahin ve Özcan 1999 (60)	1996	0,88	80
34	Şahin, 2008 (61)	2006	0,74	352
35	Şenol ve Gençtürk, 2017 (62)	2014	0,86	81
36	Temur ve Bakırıcı, 2006 (63)	2006	0,96	81
37	Ünal ve Aydoğan, 2018 (64)	2014	0,94	158
38	Yeşilyurt, 2007 (65)	2003	0,75	55
39	Yiğit ve Esen, 2017 (66)	2015	0,96	12
40	Yiğit, 2016 (67)	2013	0,87	81
41	Yoluk, 2010 (68)	2009	0,95	9



Şekil 1. PRISMA akış diyagramı



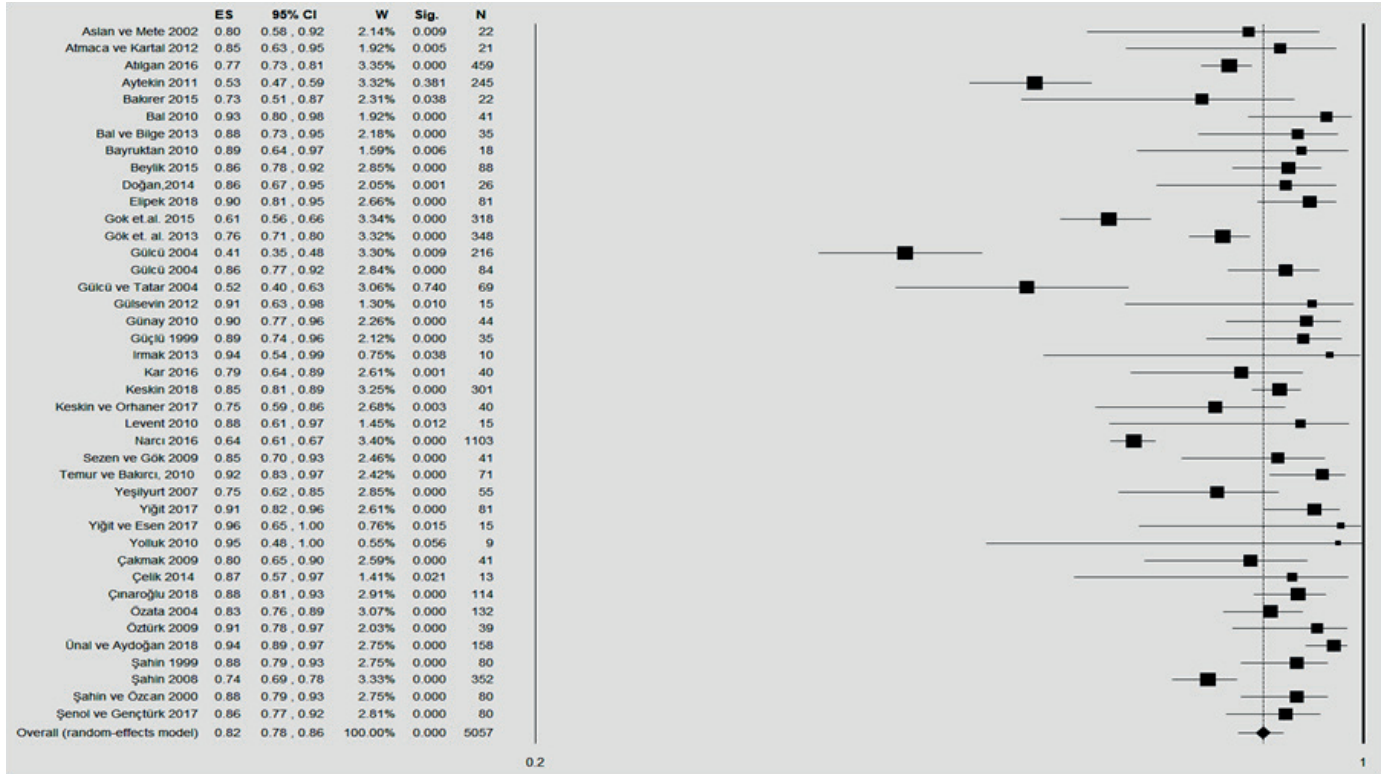
Şekil 3. Huni saçılım grafiği

Tablo 3. Heterojenlik testi sonuçları

Model	k	ES	N	Q	df	p	I^2	T^2
Random Effects	41	0,82	5057	410,91	40	<0,001	90,27	0,47

Tablo 4. Araştırma moderatör analizleri

Moderatör	Değişken	k	ES	p	Anova Q Test		
					Q	df	p
Hastane Türü	Sağlık Bakanlığı	21	0,83	<0,001	6,67	3	0,083
	Özel	5	0,69	0,032			
	Üniversite	3	0,88	<0,001			
	Karma	12	0,84	<0,001			
Yayın Türü	Makale	31	0,80	<0,001	3,88	2	0,143
	Yüksek Lisans Tezi	6	0,88	<0,001			
	Doktora Tezi	4	0,89	<0,001			



Şekil 2. Araştırmaların etki yönünü gösteren meta analiz diyagramı

Şekil 2’de araştırmaya dahil edilen çalışmaların meta analizi sonuçları forest plot ile gösterilmiştir. Şekil 2’de rastgele etkiler modelinde yürütülen araştırmada hastanelerin verimlilik skoru 0,82 (G.A.;0,78-0,86; $p < 0,05$) olarak tespit edilmiştir. Araştırmada yayın türü ile hastanelerin araştırmanın mülkiyeti moderatör değişken olarak alınmıştır (Tablo 4). Etki büyüklüğü bakımından özel hastanelerin kamu hastanelerinden daha düşük teknik verimliliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. İncelenen çalışmaların Sağlık Bakanlığı, Özel, Üniversite ve Karma mülkiyet durumu moderatör rol oynamamaktadır ($Q_b = 9,67$; $p > 0,05$). Bir diğer moderatör değişken yayın türüne göre makale olan çalışmalarda hastane verimliliğini yüksek lisans ve doktora tezine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen çalışmaların makale ya da tez olması moderatör rol oynamamaktadır ($Q_b = 3,88$; $p > 0,05$).

Araştırmada yayın yanlılığı olup olmadığını tespit amacıyla huni saçılım grafiği Şekil 3’de verilmiştir. Meta analizde yayın yanlılığı olmadığında, çalışmalar grafikte birleştirilmiş etki büyüklüğünü gösteren dikey çizginin her iki yanında simetrik bir şekilde ve huninin üst kısmında yayılmaktadır (69, 70). Huni saçılım grafiğinden görüldüğü üzere araştırmaya dahil edilen 41 verimlilik skorunun büyük bir çoğunluğu birleştirilmiş etki büyüklüğüne yakın ve grafiğin üst kısmında yer almaktadır.

Yayın yanlılığını ölçmek için Egger’s linear regression test kullanılmaktadır. Bu araştırmada Egger’s linear regression test yapılmış olup, Intercept=-2,59; $t = -1,56$; $p = 0,136$ olarak tespit edilmiştir. Meta analiz araştırmalarında yayın yanlılığını belirlemek amacıyla kullanılan bir diğer yöntem ise Kendall’ın tau b katsayısı ile hesaplanan Begg ve Mazumdar sıra

korelasyonları istatistiği olarak belirtilmektedir. Kendall’ın tau b katsayısının 1’e yakın olması ve çift kuyruklu p değerinin anlamlı bir fark yaratmaması (p değerinin 0,05’den büyük olması) yayın yanlılığının olmadığını ifade etmektedir (71). Analiz sonucunda bu araştırmada yayın yanlılığının olmadığı tespit edilmiştir (Kendall’s tau b=1,06; $p = 0,213$).

Tartışma

Hastanelerde verimlilik sorunu, ilk teşhis edilen sorunlardan birisi olmasına karşın henüz bu soruna tam olarak standart bir reçete yazılamamıştır. VZA yöntemi ile hastanelerin verimliliğini eğitim araştırma hastanesine uygulanarak test eden ilk çalışmalardan birisi 1984 yılında Sherman (72) tarafından yapılmıştır. VZA yöntemi;hastanede verimlilik artışı sağlamak, maliyetlerini düşürmek ve hastane verimsizliğine etki eden faktörleri tespit edebilmek için hastane yönetimine yardımcı bir araç olarak kullanılmasını önermektedir. 1990 yılında Florida’daki genel hastanelerin performansının değerlendirilmesinde VZA kullanılmıştır (73). Dittman ve arkadaşları VZA’nın hastanelerin mikro kontrolü için geleneksel muhasebe yöntemlerinden elde edilen bilgileri tamamlayabilen güçlü bir yönetim aracı olduğunu ifade etmektedir (74). Özcan ve arkadaşları ise hastane mülkiyetinin (devlet, kar amacı gütmeyen ve kar amaçlı) hastanelerin teknik verimliliği üzerindeki etkisini VZA yöntemi ile incelemiş ve kâr amaçlı hastanelerin diğer mülkiyet biçimlerine göre oldukça verimsiz olduğunu tespit etmişlerdir (75). Lynch ve Özcan piyasa güçlerinin yakın zamandaki hastanelerin kapanmasına yol açtığı hipotezini test etmek için lojistik regresyon analizi ve VZA yöntemini kullanmışlardır. Ancak bu çalışmada, beklentilerin aksine,

verimsiz hastanelerin kapanma riski altında olduğuna ilişkin bir bulgu tespit edilememiştir (76). Yapılan bu araştırmada ise özel hastanelerin verimlilik skoru 0,69 iken Sağlık Bakanlığı hastaneleri 0,83 ve üniversite hastaneleri 0,88 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak Türkiye'deki özel hastanelerin verimliliğinin, kamu hastanelerinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu durumu bazı araştırmacılar özel hastanelerin çıktı değişkenlerinin gerçekte olması gerekenden daha düşük gösterilmesinden kaynaklandığı ifade etmektedirler.

1995 yılında Kavuncubaşı (3) tarafından yapılan bir çalışmada sağlık sektörüne ayrılan kaynakların sürekli arttığı tespit edilmiştir. Buna göre kaynak israfının giderek artacağı ve maliyetleri olumsuz yönde etkileyebileceğinden kaynak planlaması ve tahsisinde bilimsel temele dayalı verimlilik ölçümlerinin yapılması gerektiği önerilmiştir. 1995 yılından günümüze kadar yapılan birçok araştırma ve raporda Türkiye'de hastanelerin en önemli sorununun verimlilik olduğu ile ilgili tespitler bulunmaktadır. Bu nedenle Türkiye'deki hastanelerde verimlilik kavramı hala güncelliğini korumaktadır. Türkiye'de Mut ve ark. tarafından sistematik tarama yöntemi ile sağlık alanında verimlilik analizleri yapılan 79 adet araştırma makalesi incelenmiştir (77). Yeşilaydın tarafından sistematik tarama yöntemiyle yapılan başka bir çalışmada ise 52 çalışma incelenmiş olup; Türkiye'de veri zarflama analizinin daha çok 2010 yılında yapıldığı ve 52 çalışmanın yaklaşık %62'nin hastaneler üzerinde yapıldığı tespit edilmiştir (78). Her iki çalışmada girdi ve çıktı değişkenleri ile analizde kullanılan yöntem yer verilmiştir. Her iki sistematik taramada da hastanelerin ortalama verimlilik skorlarına ilişkin herhangi bir bulgu tespit edilememiştir. Türkiye'de verimlilik analizleri ile hastaneler yanında, ağız ve diş sağlığı ve aile sağlığı merkezlerinin de VZA yöntemi ile verimlilik düzeyleri tespit edilmektedir (79, 80).

Literatürde hastane verimliliklerini meta analiz yöntemi ile değerlendiren çok az sayıda akademik çalışma bulunmaktadır. Alatawi ve ark. tarafından meta analiz yöntemiyle yapılan bir araştırmada ise İran ve Türkiye'de bulunan 18 kamu hastanesinin verimlilik skoru 0,792 olarak tespit edilmiştir (81). Kiadaliri ve ark. tarafından yapılan araştırmada İran'da 43 hastanelerin ortalama teknik verimliliği 0,846 olarak tespit edilmiştir (82).

Hastaneler kaynak israfını önlemek amacıyla çeşitli verimlilik analiz yöntemlerinden yararlanmaktadır. Bu analizler sonucunda hastane yöneticileri, kaynaklarını verimli kullanıp kullanmadıklarını tespit edebilmektedir (83). Etkinlik sınırı altında yer alan hastaneler, girdi ve çıktı değişkenlerini belirlenen referans hastanelere göre ne oranda iyileştirmeleri gerektiğini görebilmektedir.

Sonuç

Hastanelerde verimlilik analizleri, girdileri minimize, çıktıları maksimize ederek kaynak israfını önlemeye çalışmaktadır. Yapılan meta analiz sonucunda Türkiye'de hastanelerin genel verimlilik skoru 0,82 olarak saptanmıştır. Bu sonuca göre Sağlık Bakanlığı makro, mezo veya mikro

düzeyde politika belirlerken ya da kaynak tahsisi yaparken hastanelerin verimlilik skorlarını göz önünde bulundurmalıdır. Ayrıca sağlık politikası yapımcıları yıllar bazında bu verimlilik skorlarına göre hastaneler arasında kıyaslama (benchmarking) yapmalıdır. Verimsiz hastaneleri verimli hale getirmek ve kaynak kullanımında çalışanların bilinçlenmesi için gerekli politikaları geliştirilmelidir.

Bu araştırma; araştırmacılar, hastane yöneticileri ve sağlık politika yapımcılar için oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır. Ancak meta analiz kapsamında incelenen araştırmalarda farklı girdi ve çıktıların kullanıldığı tespit edilmiştir. VZA yönteminde elde edilen verimlilik skorları mutlak göreceli etkinlik sonuçlarıdır. Bu nedenle hastanelerin verimlilik düzeyini ölçmek isteyen araştırmacıların etkinlik düzeylerini en iyi ölçecek girdi ve çıktı değişkenlerini seçmeleri tavsiye edilmektedir.

Bu araştırma 24-27 Nisan 2019 tarihinde düzenlenen 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi'nde sözlü özet bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Yiğit V, Yiğit A. Üniversite hastanelerinin finansal sürdürülebilirliği. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg 2016; 8(16): 253-273.
2. Smith, P.C. Measuring Health System Performance. Eur J Heal Econ 2002; 3(3): 145-8.
3. Kavuncubaşı Ş, Ersoy K. Hastanelerde teknik verimlilik ölçümü. Amme İdaresi Derg 1995;28(3):77-92.
4. Karadayı M.A, Karsak E.E. Imprecise DEA framework for evaluating the efficiency of State Hospitals in Istanbul. Proceedings of the World Congress on Engineering. London, 2014; 2: 1-6.
5. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı. On Birinci Kalkınma Planı (2019-2023). Ankara; 2019; 1-209.
6. Özcan Y.A. Quantitative methods in health care management: techniques and applications. 2th ed. Vol. 36. Technometrics. San Francisco: Jossey-Bas; 2009; 1-376.
7. Sherman, H. D, Zhu, J. Service productivity management: Improving service performance using data envelopment analysis (DEA). Springer Science Business Media, 2006, 1-318.
8. Kutlar A, Bakırcı F. Veri zarflama analizi (data envelopment analysis DEA) teori ve uygulama. Ankara, Orion Kitabevi, 2018.
9. Özcan Y.A. Health care benchmarking and performance evaluation an assessment using data envelopment analysis (DEA). International Series in Operations Research Management Science. USA: Springer International Publishing; 2014.
10. Şener M, Yiğit V. Sağlık sistemlerinin teknik verimliliği: OECD ülkeleri üzerinde bir araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg 2017; 1(26): 266-90.
11. Yiğit, A; Yiğit, V. Tıbbi malzeme stok kontrolünde ABC ve VED analizi: Sağlık Bakanlığı hastanelerinde bir araştırma.

Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Derg 2019, 10 (24): 254-63.

12. Hadley J, Zuckerman S, Iezzoni LI. Financial pressure and competition. changes in hospital efficiency and cost-shifting behavior. *Med Care* 1996; 34(3): 205–19.

13. Karsak, E. E., Karadayı M.A. Imprecise DEA Framework for evaluating health care performance of districts. *Kybernetes* 2017; 46(4): 706–27.

14. Araújo C, Barros,CP, Wanke P. Efficiency determinants and capacity issues in Brazilian for-profit hospitals. *Health Care Manag Sci* 2014; 17(2): 126–38.

15. Torabipour A, Najarzadeh M, Arab M, Faarzianpour F, Ghasemzadeh R. Hospitals productivity measurement using data envelopment analysis technique. *Iran J Public Health* 2014; 43(11): 1576–81.

16. Uçkun N, Şahin Ü. Kamu hastaneleri birlikleri verimlilik değerlendirmesinde verimlilik karnesi uygulaması. *Int J Soc Sci Educ Res* 2016; 2(1): 302-13.

17. Yiğit V, Ağırbaş İ. Hastane işletmelerinde kapasite kullanım oranının maliyetlere etkisi: Sağlık Bakanlığı Tokat Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi'nde bir uygulama. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 2004; 7(2): 141-62.

18. Arslan E, Önder N.T, Kayalı S, Keskin Z, Yiğit Ö. Kamu hastanelerinde branş bazında hasta başı maliyet analizi. *Sağlık Akad Derg* 2015; 2(1): 40–52.

19. Yıldırım C, Kacak H, Yıldırım S, Kavuncubaşı Ş. Comprehensive efficiency assessment of Turkish teaching hospitals: technical, pure technical and scale efficiencies with data envelopment analysis. *Journal of Applied Business and Economics* 2019; 21(3): 124-40.

20. Cantor V.J.M, Poh K.L. Integrated analysis of healthcare efficiency: a systematic review. *J Med Syst* 2018; 42: 1-8.

21. Kılıçkap M. Meta-analizleri nasıl yorumlayalım: Türkiye'de kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik yapılan meta-analizlerin metodolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2018;46(7):624–35.

22. Akgöz S, Ercan İ, Kan İ. Meta-Analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2004; 30(2): 107-12.

23. Dinçer S. Eğitim Bilimlerinde Uygulamalı Meta-Analiz. *Pegem Akademi Yay. Eğt. Dan. Hizm. Tic. Ltd. Şti.*, Ankara; 2004.

24. Drummond M.F, Sculpher M.J, Torrance G.G, O'Brien B.J, Stoddart G. *Method for the economic evaluation of healthcare programs.* Oxford University Press.New York. 2005.

25. Hollingsworth B. The measurement of efficiency and productivity of health care delivery. *Health Econ.* 2008;17(10):1107–28.

26. Bakioğlu A, Özcan Ş. Meta analizi. *Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.*, Ankara; 2016; 1-272 .

27. Deeks J.J, Higgins J.P, Altman D.G. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series.*

2008.

28. Higgins J.P, Thompson S.G, Deeks JJ, Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.

29. Aslan Ş, Mete M. Performans ölçümünde veri zarflama analizi yöntemi: Sağlık Bakanlığı'na bağlı doğum ve çocuk hastaneleri örneği. *İÜ İşletme Fakültesi İşletme Derg* 2007; 36(1): 44-63.

30. Atılğan E. The technical efficiency of hospital inpatient care services: an application for Turkish public hospitals. *Bus Econ Res J* 2016; 7(2): 203-14.

31. Atmaca E, Kartal G. Ankara ili özel hastanelerinin veri zarflama analizi ile etkinlik ölçümü. *Çukurova Üniversitesi İİBF Derg* 2012; 16(2): 135-53.

32. Aytekin S. Yatak işgal oranı düşük olan Sağlık Bakanlığı hastanelerinin performans ölçümü: Bir veri zarflama analizi uygulaması. *Uludağ Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilim Fakültesi Derg* 2011; 30(1): 113-38.

33. Bakırer A. 663 Sayılı KHK'nin devlet hastanelerinin verimliliklerine olan etkisinin veri zarflama analizi ile ölçümü. *Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Kuruluşları Yöneticiliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Sivas; 2016.*

34. Bal V, Bilge H. Eğitim ve araştırma hastanelerinde veri zarflama analizi ile etkinlik ölçümü. *Manas Sos Araştırmalar Derg* 2013; 2(2): 1-14.

35. Bal V. Bilgi sistemlerinin sağlık işletmeleri performansına etkilerinin veri zarflama analizi ile ölçümü: Türkiye'deki Devlet Hastanelerinde Bir Araştırma. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Isparta; 2010.*

36. Bayraktutan Y, Pehlivanoğlu F. Sağlık işletmelerinde etkinlik analizi: Kocaeli örneği. *Kocaeli Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg* 2012; 23: 127-62.

37. Beylik U, Kayral İH, Naldöken Ü. Sağlık hizmet etkinliği açısından kamu hastane birlikleri performans analizi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sos Bilim Derg* 2015;39(2):203–24.

38. Çakmak M, Öktem M.K, Ömürgönülşen U. Türk Kamu hastanelerinde teknik verimlilik sorunu: veri zarflama analizi tekniği ile Sağlık Bakanlığı'na bağlı kadın doğum hastanelerinin teknik verimliliklerinin ölçülmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 2009; 12(1): 1-36.

39. Çelik T, Esmeray A. Kayseri'deki özel hastanelerde maliyet etkinliğinin veri zarflama metoduyla ölçülmesi. *Uluslararası Alanya İşletme Fakültesi Derg* 2014; 6(2): 45-54.

40. Çınaroğlu S. Eğitim ve araştırma hastanesi olan ve olmayan hastanelerin teknik verimliliklerinin veri zarflama analizi ile karşılaştırılması. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 2018; 21(2): 179-98.

41. Doğan N.Ö, Gencan S. VZA/AHP bütünleşik yöntemi ile performans ölçümü: Ankara'daki kamu hastaneleri üzerine bir uygulama. *Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilim Fakültesi Derg* 2014; 16(2):88-112.

42. Elipek E. Hastanelerde yatak kapasitesi kullanım

verimliliğinin veri zarflama analizi ve pabon lasso modeli ile analizi: makro, mikro, mezo ve hastane boyutunda bir araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Isparta, 2018.

43. Gok M.S, Altındağ E. Analysis of the cost and efficiency relationship: experience in the Turkish pay for performance system. *Eur J Heal Econ* 2015; 16(5): 459-69.

44. Gok M.S, Sezen B. Analyzing the ambiguous relationship between efficiency, quality and patient satisfaction in healthcare services: The case of public hospitals in Turkey. *Health Policy* 2013; 111(3): 290-300.

45. Güçlü A. Türk silahlı kuvvetleri hastanelerinde teknik verimlilik ölçümü. Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.; 1999.

46. Gülcü A, Tutar H. Veri zarflama analizi yöntemiyle SSK hastanelerinde görece verimlilik analizi: yönetim ve organizasyon ilkeleri açısından bir değerlendirme. *Verimlilik Derg* 2004; 1: 51-82.

47. Gülcü A. Özel hastanelerin 1998-1999 yıllarına ait veri zarflama analizi yöntemiyle görece verimlilik analizi. *Verimlilik Derg* 2004; 3: 49-89.

48. Gülcü A, Özkan Ş, Tutar H. Devlet hastanelerinin 1998-2001 yılları arası veri zarflama analizi yöntemiyle görece verimlilik analizi: yönetim ve organizasyon ilkeleri açısından bir değerlendirme. *İktisadi ve İdari Bilim Derg* 2004; 18: 397-421.

49. Gülsevin G, Türkan AH. Afyonkarahisar hastanelerinin etkinliklerinin veri zarflama analizi ile değerlendirilmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilim Derg* 2013; 12(2012): 1-8.

50. Günay M. Üniversite hastanelerinin 2008 yılı verimlilik ve etkinlik analizi. Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı Sayısal Yöntemler Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Sivas, 2010.

51. Keskin H.İ. Türkiye’de sağlıkta dönüşüm programı ve kamu hastanelerinin etkinliği. *Akdeniz İİBF Derg* 2018; 38:124-50.

52. Irmak ED. Sivas ilindeki devlet hastanelerinin veri zarflama analizi yöntemi ile teknik etkinliğinin belirlenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı Sayısal Yöntemler Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Sivas. 2014.

53. Kar A, Şantaş F, Kahraman G, Gürvardar Y. Türkiye’deki kadın hastalıkları ve doğum hastanelerinin teknik etkinliği: veri zarflama analizi ile ölçüm. *Akad Sos Araştırmalar Derg* 2016; 4(34): 372-82.

54. Levent P. İzmir ili devlet ve üniversite hastanelerinde verimlilik ve etkinlik analizi: veri zarflama analizine dayalı bir uygulama. Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Müdürlüğü İktisat Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İzmir. 2010.

55. Keskin Ö.K, Orhaner E. Public hospitals and special hospitals efficiency effect factors : ankara province sample.

International J Heal Manag Tour 2017; 2(2): 19-36.

56. Özata M. Sağlık bilişim sistemlerinin hastane etkinliğinin araştırılmasında yeri ve önemi: veri zarflama analizine dayalı bir uygulama. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya; 2004.

57. Özgen Narcı H, Ozcan Y.A, Şahin İ, Tarcan M, Narcı M. An examination of competition and efficiency for hospital industry in Turkey. *Health Care Manag Sci* 2015; 8(4): 407-18.

58. Öztürk Y.E. Türk sağlık sektörü içerisindeki üniversite hastanelerinin etkinliklerinin artırılmasında dış kaynak kullanımı uygulamasının etkisi üzerine veri zarflama analizine dayalı bir araştırma. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya; 2009.

59. Sezen B, Gök M.Ş. Veri zarflama analizi yöntemi ile hastane verimliliklerinin incelenmesi. *ODTÜ Gelişme Derg* 2009; 36(12): 383-403.

60. Sahin I, Ozcan Y.A. Public sector hospital efficiency for provincial markets in Turkey. *J Med Syst* 2000; 24(6): 307-20.

61. Şahin İ. Sağlık bakanlığına devredilen SSK genel hastanelerinin teknik verimliliklerinin karşılaştırmalı analizi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 2008; 11(1): 1-47.

62. Şenol O, Gençtürk M. Veri zarflama analiziyle kamu hastaneleri birliklerinde verimlilik analizi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg 2017; 4(29): 265-86.

63. Temur Y, Bakırcı F. Türkiye’de sağlık kurumlarının performans analizi: Bir VZA uygulaması. *Sos Bilim Derg* 2006; 10(3): 261-82.

64. Ünal A.K., Aydoğan E. Veri zarflama analizi yöntemi ile kamu hastanelerinin performans analizi. *Int J Discip Econ Adm Sci Stud* 2018; 4(9): 388-99.

65. Yeşilyurt M.E. Türkiye’de eğitim hastanelerinin etkinlik analizi. Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilim Derg 2007; 21(1): 61-74.

66. Yiğit V, Esen H. Pabon lasso modeli ve veri zarflama analizi ile hastanelerde performans ölçümü. *SDÜ Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* 2017; 7 (2): 26-32.

67. Yiğit V. Hastanelerde teknik verimlilik analizi : kamu hastane birliklerinde bir uygulama. *SDÜ Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* 2016; 7(2): 9-16.

68. Yoluk M. Hastane performansının veri zarflama analizi (VZA) ile değerlendirilmesi. Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara; 2010.

69. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. Power analysis for meta-analysis. In: *Introduction to Meta-Analysis*. 2009.

70. Rothstein H.R, Sutton AJ, Borenstein M. Publication bias in meta-analysis. John Wiley & Sons Ltd., West Sussex:England, 2005.

71. Begg C.B, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994, 50: 1088-1101.

72. Sherman H.D. Hospital efficiency measurement and evaluation: Empirical test of a new technique. *Med Care*. 1984;22(10):922–38.
73. Huang Y-G.L. An application of data envelopment analysis: Measuring the relative performance of Florida general hospitals. *J Med Syst*. 1990;14(4):191–6.
74. Dittman D.A, Capettini R, Morey R.C. Measuring efficiency in acute care hospitals: An application of data envelopment analysis. *J Health Hum Resour Adm*. 1991;14(1):89–108.
75. Ozcan Y.A, Luke R.D, Haksever C. Ownership and organizational performance. A comparison of technical efficiency across hospital types. *Med Care*. 1992;30(9):781–94.
76. Lynch J.R, Ozcan Y.A. Hospital closure: An efficiency analysis. *Hosp Heal Serv Adm*. 1994;39(2):205–20.
77. Mut S, Kutlu G, Turgut M. Türkiye’de sağlık alanlarında veri zarflama analizi yöntemi kullanılarak yapılan makalelerin incelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 2019; 22(1): 207-44.
78. Yeşilaydın G. Veri zarflama analizi ile Türkiye’de sağlık etkinliğinin ölçülmesi: sistematik bir analiz. *Ankara Sağlık Bilim Derg* 2018; 6(123): 49-69.
79. Özata, M., Sevinç İ. Konya’daki sağlık ocaklarının etkinlik düzeylerinin veri zarflama analizi yöntemiyle değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 2010; 24 (1): 77-87.
80. Yüksel, O., Yiğit, V. Ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin iller bazında teknik verimlilik analizi”, *Journal of Academic Value Studies*, 5 (3): 2019; 312-323.
81. Alatawi A, Ahmed S, Niessen L, Khan J. Systematic review and meta - analysis of public hospital efficiency studies in Gulf region and selected countries in similar settings. *Cost Eff Resour Alloc* 2019; 17(17): 1-12.
82. Kiadaliri AA, Jafari M, Gerdtham U-G. Frontier-based techniques in measuring hospital efficiency in Iran: A systematic review and meta-regression analysis. *BMC Health Serv Res*. 2013;13(1).
83. Yiğit V. Bir Üniversite hastanesinin tıbbi bölümlerinin teknik verimlilik analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg* 2016; 1(23): 199-214.



Effect of Gestational Diabetes Mellitus on Corneal Biomechanical Characteristics Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Kornea Biyomekanik Özellikleri Üzerine Etkisi

Seyfullah Kan^{1,5}, Uğur Acar², Adnan Karaibrahimoğlu³, Merve İnanç⁴,
Muhammed Kızılgül⁵, Selvihan Beysef⁵, Erman Çakal⁵

¹Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism , Isparta, Turkey.

²Department of Ophthalmology, Selcuk University, Faculty of Medicine, Konya, Turkey.

³Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Isparta, Turkey.

⁴Ulucanlar Eye Research Hospital, Ankara, Turkey.

⁵Dışkapı Training and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey.

Abstract

Objective: This study aimed to investigate whether gestational diabetes mellitus (GDM) affects the corneal biomechanical parameters.

Material-Method: Thirty-eight pregnant women, newly diagnosed with GDM and, age- and gestational age-matched 34 healthy pregnant females were enrolled in the study. Individuals having any ocular or systemic disorders (such as glaucoma, thyroid disorders, rosacea, connective tissue diseases, etc.) and history of ocular surgery or trauma, contact lens or those using any topical medication were excluded from the study. The right eye of the participants was examined. The corneal parameters including corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF), Goldmann-correlated intraocular pressure (IOPg), and the corneal compensated IOP (IOPcc), obtained by The Ocular Response Analyzer (ORA) device were compared statistically.

Results: The mean and gestational age of the participants was 30.71±5.09 years, 25.95±1.56 weeks and 29.97±4.10 years, 25.76±1.30 weeks in pregnant females with GDM and healthy pregnant females, respectively. No significant differences in age (p=0.502) or gestational age (p=0.594) were noted. The values of CH, CRF, IOPg, and IOPcc were determined to be higher in pregnant females with GDM as compared to that in healthy pregnant females. However, there was no statistically significant difference in any other parameter (p=0.183, p=0.303, p=0.732 and p=0.330, respectively).

Conclusions: Hyperglycemia in diabetic patients causes pathological changes in the cornea, along with all the other layers of the eye. Short-term hyperglycemia does not affect the corneal biomechanical parameters.

Keywords: Cornea, Corneal Biomechanics, Gestational Diabetes Mellitus, Hyperglycemia, Ocular Response Analyzer.

Özet

Amaç: Bu çalışmada gestasyonel diyabetes mellitus'un (GDM) korneal biyomekanik parametreler üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmaya GDM tanısı alan 38 hasta ile yaş ve gebelik haftaları uyumlu 34 sağlıklı gebe kadın katıldı. Herhangi bir oküler veya sistemik bozukluğu (glokom, tiroid bozuklukları, rosacea, bağ dokusu hastalıkları, vb.) ve oküler cerrahi veya travma öyküsü, kontakt lens veya herhangi bir topikal ilaç kullanan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Katılımcıların sağ gözü incelendi. Oküler response analiz (ORA) cihazı ile elde edilen kornea histerezisi (CH), kornea direnç faktörü (CRF), Goldmann-korelasyonlu göz içi basıncı (IOPg) ve korneal kompanse edilmiş IOP (IOPcc) içeren kornea parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Katılımcıların ortalama yaş ve gebelik haftası GDM'li ve sağlıklı hamile kadınlarda sırasıyla 30,71±5,09 yıl, 25,95±1,56 hafta ve 29,97±4,10 yıl, 25,76±1,30 hafta idi. Yaş (p=0,502) veya gebelik haftası (p=0,594) arasında anlamlı fark bulunmadı. CH, CRF, IOPg ve IOPcc değerleri, GDM'li hamile kadınlarda, sağlıklı hamile kadınlardakine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, p=0,183, p=0,303, p=0,732 ve p=0,330).

Sonuç: Diyabetik hastalarda hiperglisemi, gözün diğer tüm katmanlarıyla birlikte korneada patolojik değişikliklere neden olur. Ancak kısa süreli hiperglisemi korneal biyomekanik parametreleri etkilemez.

Anahtar kelimeler: Kornea, Korneal Biyomekanik, Gestasyonel Diyabet, Hiperglisemi, Oküler Cevap Analizörü.

Introduction

Hyperglycemia in diabetic patients causes pathological changes in the cornea, along with all the other layers of the eye (1–3). Increased oxidative stress and glycolysis products as a result of hyperglycemia produce a number of biomechanical changes in both the retina and the cornea (4–7). Dysfunction of corneal endothelial cells observed in diabetic patients may be another pathogenic factor for the same (7).

The literature reports many studies, most of which employed the Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Technologies, Depew, NY) and proved the fact that diabetes mellitus (DM) affects the corneal biomechanical characteristics (8–15). The ORA measures two metrics of corneal biomechanics in vivo: (i) corneal hysteresis (CH), which reflects the viscous dampening properties of the cornea, and (ii) corneal resistance factor (CRF) which is mostly associated with corneal stiffness (16, 17). The ORA also acts as a non-contact tonometry device which serves to yield the Goldmann-correlated intraocular pressure (IOPg) and the corneal compensated IOP (IOPcc).

With the increasing prevalence of obesity in recent years, gestational diabetes has been affecting 5% of pregnant women. (18). The duration of hyperglycemia in GDM patients is much shorter as compared to that in other diabetic patients. In this study, we investigated the effects of short-term hyperglycemia on the cornea in gestational pregnancy. To date, there is no study on the biomechanical properties of corneas in gestational diabetes.

Material and Methods

This study is an observational, cross-sectional study. The power analysis was performed by GPower 3.1.9.2 (Universitaet Kiel, Germany). In the analysis, preprandial blood glucose, HbA1c, and IOPcc pilot study measurements were recruited. The sample size for each group was determined as 34 cases according to 5% type-I error, 0.57 effect size (determined by real values) and 90% power for ANOVA. Thirty-eight pregnant females with newly diagnosed GDM and 34 age- and gestational age-matched healthy pregnant women were enrolled in the study. The diagnostic criteria given by the American Diabetes Association, performed by employing 75 g oral glucose tolerance test, was used for the diagnosis of GDM (19). Written informed consents were obtained from the participants prior to the study, which was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the local ethics committee.

Pregnant women with normal ocular and systemic findings, with or without GDM were included in the study. Individuals having any ocular or systemic disorders (such as glaucoma, thyroid disorders, rosacea, connective tissue diseases, etc.) and history of ocular surgery or trauma, contact lens or those using any topical medication were excluded from the study. Before the measurements, all participants underwent a detailed ophthalmic examination by a single ophthalmologist (UA), to rule out the possibility of any ocular pathology. The right eye of the participants was examined. In order to eliminate the effects of diurnal variations of corneal biomechanics and IOP, all measurements were performed between 12:30 and 13:30 h.

The ORA device and its operating principles were presented for the first time in 2005 in detail by Luce (16). The ORA device helps perform a dynamic bi-directional applanation of the cornea during the measurement. A fast air-flow with increasing density forces the cornea to move inwards until it reaches a concave state. This is followed by a decrease in the density of the air-flow. The cornea then returns to its natural form depending on the internal flexibility it bears. The device calculates the CH and CRF from the differences in the acting pressures, by an infrared beam and an optical sensor (16).

The 4 parameters that were statistically compared between the healthy pregnant females and the pregnant women with GDM included CH, CRF, IOPg, and IOPcc.

Statistical Analysis

Mean±Standard deviation (SD) values were used to describe the quantitative variables, while nominal data were presented by frequency and percentages. Normality assumption was checked by Shapiro Wilk's test. Since data did not conform to the normal distribution, nonparametric statistical tests were used throughout the study. Mann-Whitney U test was used to compare the two groups in terms of quantitative variables. For all analyses, the IBM-SPSS version 20.0 was used and the statistical significance was set at $p < 0.05$. The power analysis was performed by GPower 3.1.9.2 (Universitaet Kiel, Germany). In the analysis, blood glucose, HbA1c, and IOPcc pilot study measurements were recruited. The sample size for each group was determined as 34 cases according to 5% type-I error, 0.57 effect size (determined by real values) and 90% power for ANOVA.

Results

Demographic features and blood glucose levels of all study participants are summarized in Table 1. The mean age and gestational age of the participants were 30.71±5.09 year, 25.95±1.56 weeks and 29.97±4.10 years, 25.76±1.30 weeks, respectively, in pregnant females with GDM and healthy pregnant women, in the same order. There were no significant differences in age ($p = 0.502$) and gestational age ($p = 0.594$). Yet, the mean fasting blood glucose and HbA1c levels were significantly higher in pregnant females with GDM ($p < 0.001$, for both).

Table 1. The demographic features and the laboratory results regarding blood glucose among of the healthy pregnant and pregnant with GDM participants

	The Mean±SD		p-value
	Pregnant with GDM (n=38)	Healthy pregnant (n=34)	
Age (year)	30.71±5.09	29.97±4.10	0.502
Gestational age (week)	25.95±1.56	25.76±1.30	0.594
FBG (mg/mL)	104.79±6.80	73.79±5.21	<0.001
HbA1c (%)	5.53±0.51	4.97±0.27	<0.001

GDM: Gestational diabetes mellitus, FBG: Fasting blood glucose.

The corneal biomechanical characteristics obtained with the ORA device are summarized in Table 2. The values of CH, CRF, IOPg, and IOPcc were determined to be higher in pregnant women with GDM as compared to that in the healthy pregnant females. However, there was no statistically significant difference in any other parameter studied ($p=0.183$, $p=0.303$, $p=0.732$ and $p=0.330$, respectively).

Table 2. The biomechanical characteristics of the cornea obtained with the Ocular Response Analyzer device

Measurements (mmHg)	The Mean±SD		p-value
	Pregnant with GDM (n=38)	Healthy pregnant (n=34)	
Corneal hysteresis	10.57±1.12	10.18±1.30	0.183
Corneal resistance factor	10.41±1.53	10.08±1.44	0.303
IOPg	14.61±3.28	14.86±3.05	0.732
IOPcc	15.08±3.44	14.32±3.07	0.330

GDM: Gestational diabetes mellitus, IOPcc: Corneal compensated intraocular pressure, IOPg: Goldmann-correlated intraocular pressure.

Discussion

This study shows that short-term hyperglycemia does not affect corneal biomechanical characteristics. However, Bao et al. (20) measured the corneal stiffness (tangent modulus) in healthy and diabetes-induced rabbits by injecting alloxan monohydrate intravenously for six weeks. They found that the mean corneal stiffness values were significantly higher in diabetic rabbits at four different stress levels. Furthermore, tangent modulus at the stress of 2.0 kPa was significantly correlated to the blood glucose and AGEs levels of diabetes-induced rabbits (20).

Although the literature reports several studies evaluating the effect of chronic DM on corneal biomechanical features, no study investigating corneal biomechanical alterations in pregnant females with GDM has been reported. The literature also presents conflicting reports regarding the effects of DM. Ramm et al. (8) and Goldich et al. (15) found that while CH and CRF values increased significantly in diabetic patients, IOPcc and IOPg did not differ significantly. Perez-Rico et al. (9) found that while CH was significantly lower, IOPcc and IOPg were significantly higher, and CRF was similar in uncontrolled DM patients. On the other hand, controlled DM patients showed parameters that were statistically similar to those of the healthy subjects. Sahin et al. (14), in their study, found the same outcomes as that of Perez-Rico et al. regardless of the fact that blood sugar was controlled in diabetic patients. On the contrary, Scheler et al. (10) and Kotecha et al. (11) reported that both CH and CRF values were significantly higher in poorly-controlled diabetics as compared to that in the healthy participants and well-controlled diabetics. Hence, they determined that the corneal biomechanical features changed depending on the glucose level. In contrast to these authors, Bekmez and Kocaturk (12) suggested that both IOPg and IOPcc measurements were significantly higher while CH and CRF values were non-significantly lower in patients

with DM as compared to that in healthy subjects. Although there were no statistically significant differences in CH and CRF values, Bekmez and Kocaturk interpreted that the rise in IOP measurements, associated with lower CH and CRF values, appeared interesting. Yazgan et al. (13) found that all parameters (CH, CRF, IOPg, and IOPcc) were significantly higher in diabetic patients as compared to that in the healthy subjects; they also observed that IOP elevations were positively related to HbA1c levels.

Though all these studies employed the same device, the different measurements could be a result of differences in the duration and regulation of diabetes and the participants' age. The mean ages of the diabetic patients were reported to be 55.39±11.64 years, 67.6±10.3 years, 63.3±9.0 years by Sahin et al., Ramm et al., and Bekmez and Kocaturk, respectively.

The present study also has some limitations. One such limitation is that the participant number was relatively limited since the patient group included only GDM patients. Another limitation was that the corneal biomechanical characteristics could also be affected by the pregnancy of the participants. Tabibian et al. (21) reported that the hormonal changes affected the corneal biomechanics and topography during pregnancy. Unlike them, Santiagu et al. (22), Naderan et al. (23) and Sen et al. (24) determined that the differences between topographic and biomechanical corneal parameters before pregnancy, during pregnancy and during postpartum were not found to be statistically or clinically significant.

Conclusion

In conclusion, the present study reports that corneal biomechanical parameters appear to be unaffected by short-term hyperglycemia. This result may also be confirmed by performing similar studies on newly-diagnosed diabetic patients, with larger sample size.

References

- Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes* 2017; 7 (3): e251.
- Misra SL, Braatvedt GD, Patel DV. Impact of diabetes mellitus on the ocular surface: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44 (4): 278–88.
- Rehany U, Ishii Y, Lahav M, Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea* 2000; 19 (4): 534–8.
- Stitt AW. The maillard reaction in eye diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 582–97.
- Kaji Y, Usui T, Oshika T, Matsubara M, Yamashita H, Araie M, et al. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 (2): 362–8.
- Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214 (3): 793–7.
- Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes*

- Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247 (10): 1369–74.
8. Ramm L, Herber R, Spoerl E, Pillunat LE, Terai N. Measurement of corneal biomechanical properties in diabetes mellitus using the Ocular Response Analyzer and the Corvis ST. *Cornea* 2019; 38 (5): 595–9.
 9. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortiz C, González-Mesa A, Zanduetta AM, Moreno-Salgueiro A, Germain F. Effect of diabetes mellitus on Corvis ST measurement process. *Acta Ophthalmol* 2015; 93 (3): e193–8.
 10. Scheler A, Spoerl E, Boehm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2012; 90 (6): e447–51.
 11. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, Garway-Heath DF. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36 (11): 1822–8.
 12. Bekmez S, Kocaturk T. Higher Intraocular pressure levels associated with lower hysteresis in type 2 diabetes. *Open Ophthalmol J* 2018; 12: 29–33.
 13. Yazgan S, Celik U, Kaldırım H, Ayar O, Elbay A, Aykut V, et al. Evaluation of the relationship between corneal biomechanic and HbA1C levels in type 2 diabetes patients. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1549–53.
 14. Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoğlu T. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50 (10): 4597–604.
 15. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35 (4): 715–9.
 16. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31 (1): 156–62.
 17. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol* 2007; 52 Suppl 2: S109–14.
 18. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dungan DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S251–60.
 19. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33 (3): 676–82.
 20. Bao F, Deng M, Zheng X, Li L, Zhao Y, Cao S, et al. Effects of diabetes mellitus on biomechanical properties of the rabbit cornea. *Exp Eye Res* 2017; 161: 82–8.
 21. Tabibian D, de Tejada BM, Gatziofuz Z, Kling S, Meiss VS, Boldi MO, et al. Pregnancy-induced changes in corneal biomechanics and topography are thyroid hormone related. *Am J Ophthalmol* 2017; 184: 129–36.
 22. Santiago F, Bakhtiari A, Iqbal T, Khaliddin N, Lansingh VC, Subrayan V. Diabetes and pachymetry changes in pregnancy. *Int Ophthalmol* 2018; 38 (5): 2069–76.
 23. Naderan M, Jahanrad A. Anterior, posterior and biomechanical parameters of cornea during pregnancy in healthy eyes: a cohort study. *Br J Ophthalmol* 2018; 102 (3): 309–12.
 24. Sen E, Onaran Y, Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Elgin U, Ozturk F. Corneal biomechanical parameters during pregnancy. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24 (3): 314–9.



The Relationship Between Maxillary Third Molar Teeth and Maxillary Base Length Maksiller Üçüncü Molar Dişlerin Maksiller Kaide Uzunluğu İle İlişkisi

Sanaz Sadry¹, Cansu G. Koca²

¹Istanbul Aydın University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, İstanbul, Turkey.

²Uşak University, Faculty of Dentistry, Department of Oral, Maxillofacial Surgery, Uşak, Turkey.

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the position of the maxillary third molars and their relationship with the maxillary base length on panoramic and cephalometric radiographies.

Material-Method: 151 individuals (67 males, 84 females, mean age 19.02±1.62) who applied with different complaints to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Orthodontics of Uşak and Istanbul Aydın University Faculty of Dentistry. Inclusion criteria were, patients over 18 years of ages, having unilateral or bilateral impacted maxillary third molars belonging to Class 3 and C category according to Arher classification and having cephalometric and panoramic radiographies. The positions of maxillary third molar teeth and their relationship with effective maxillary base length were examined in detail in cephalometric radiographies.

Results: The data obtained were evaluated with SPSS (22.0) package program. Mann-Whitney U Test was used for the analysis of the data and for the analysis of two-variable data. Maxillary third molar teeth examined with cephalometric and panoramic radiographies have no relation to maxillary base. In our study, Maxillary impacted third molars were found to have a rate of 48.3% in patients with skeletal class I 41.1% in patients with skeletal class II, and 10.6% in patients with skeletal class III. 70.2% of the maxillary impacted third molars were unilaterally; 29.8% of them were found to be bilaterally. The length of the maxilla base does not statistically affect the unilaterally or bilaterally impaction of the maxillary third molar teeth (P=0.735).

Conclusions: In the light of our study, it was seen that there is a relationship between the rate of impaction of maxillary third molar teeth and skeletal anomalies, and we can state that this finding is not statistically significant. For this reason, we believe that examining the maxilla mid-face and base length dimensions in larger populations can shed light on early detection of anomalies.

Keywords: Maxillary Third Molar, Maxillary Length, Cephalometric Radiography, Panoramic Image.

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, panoramik ve sefalometrik radyograflarda maksiller üçüncü molar dişlerin pozisyonlarının, maksiller kaide uzunluğu ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

Materyal-Metot: Uşak ve İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ile Ortodonti Anabilim Dalı'na farklı şikayetler ile başvuru yapmış 151 hasta (67 erkek, 84 kadın, ortalama yaşı 19.02±1.62) dahil edilmiştir. Hastaların, 18 ile 30 yaş arasında olması, unilateral veya bilateral gömülü dişlere sahip olması ve sefalometrik ve panoramik radyograflarının alınmış olması, Archer sınıflamasına göre Sınıf 3 ve C kategorisine ait maksiller üçüncü molar dişlere sahip olması dahil edilme kriterleri olarak belirlenmiştir. Retrospektif özellik taşıyan bu çalışmada; maksiller üçüncü molar dişlerin pozisyonlarının, efektif maksiller kaide uzunluğu ile olan ilişkileri sefalometrik radyografilerde ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Bulgular: Elde edilen veriler SPSS (22.0) paket programı ile değerlendirilmiştir. İki değişkenli verilerin analizi için 'Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Maksiller üçüncü molar dişlerin maksillanın efektif orta yüz uzunluğu ve kaide uzunluğu ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Maksiller gömülü yirmi yaş dişlerin iskeletsel sınıf I kapanışı olan hastalarda %48,3, iskeletsel sınıf II kapanışa sahip olan hastalarda %41,1 ve iskeletsel sınıf III kapanışa sahip olan hastalarda ise %10,6 oranına sahip olduğu görülmüştür. Maksiller gömülü üçüncü molar dişin %70,2'si unilateral; %29,8'i bilateral olduğu saptanmıştır. Maksilla kaidesinin uzunluğu maksiller üçüncü molar dişlerin unilateral veya bilateral olarak gömülü kalmasını istatistiksel olarak etkilememektedir (P=0,735).

Sonuç: Çalışmamız verileri ışığında maksiller üçüncü molar dişlerin gömülü kalma oranı ile kapanış anomalileri arasında bir ilişki olduğu görülmüş olup bu bulgunun istatistiksel olarak anlamsız olduğunu belirtebiliriz. Bu sebeple, maksilla orta-yüz ve taban uzunluk boyutlarını daha büyük popülasyonlarda incelemek anomalilerin erken saptanmasına ışık tutabileceğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Maksiller Üçüncü Molar Dişler, Maksiller Uzunluk, Sefalometrik Radyografi, Panoramik Radyograf.

Introduction

Wisdom tooth surgery, one of the cornerstones of oral, dental and maxillofacial surgery, is known to be the most common operation performed by surgeons. The third molars are the teeth to become most frequently impacted, followed by the upper canine and lower premolar teeth, respectively. They may become impacted due to local and systemic factors as well as growth disorders. In addition, the most common reason for the 3rd molar teeth to become impacted is the fact that they are the last teeth to erupt, which leaves them with insufficient space for eruption. Wisdom tooth extraction is a terrifying occasion for many. These teeth, which leads to various dental diseases such as pericoronitis, infection, periodontal diseases, cavities, odontogenic cysts, even pathologic formations including tumoral ones in many patients who refuses to have their wisdom tooth extracted, also cause psychological trauma in some of the patients who have their teeth extracted to such an extent that they refuse to visit a dentist in their future dental problems (1, 2).

Panoramic radiographs are the first preferred method for evaluating the relations of the third molars with anatomic formations. Apart from its advantages, this method also comes with some disadvantages such as superposition of anatomical structures, being subjected to magnification, and lack of information in cross-sectional images. Cephalometric images play a part in cephalometric evaluation of craniofacial structures, as well as orthodontic and surgical treatment planning. They are used to evaluate the position of maxillary third molars and their relation to anatomical formations, as they provide more detailed information in identification of the relationship between cephalometric measurements and anatomic formations in the region, and offer more precise data before surgical procedures (3-7). It has now become inevitable to take cephalometric images and evaluate the image through various analysis methods in order to adopt an accurate treatment approach, Cephalometric radiography has virtually become a common language not only for diagnosis and treatment, but also for understanding the growth-development patterns of patients, identifying their stage of growth, and the interpretation of treatment results. Therefore, it is highly crucial for orthodontists to perform cephalometric analyzes with ease, speed and precision (8). Consequently, the position assessments of maxillary base and maxillary third molars should be performed very carefully before dental procedures, especially surgical procedures.

The aim of this study is to evaluate the maxillary base length, the mandibula-maxilla relationship, the relationship between the position of the maxillary third molars and maxillary base length on cephalometric and panoramic images.

Material and Methods

The study was examined and approved by Istanbul Aydın University Institute of Medical Sciences Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of (No: B.30.2AYD.0.00.00-50.06.04 / 67). Our study included of panoramic and lateral cephalometric images from 151 asymptomatic patients between the ages of 18 and 30

with upper impacted wisdom teeth, indication of surgical extraction, and physical status I according to American Society of Anesthesiologists (ASA), who were admitted to Uşak and İstanbul Aydın University Faculty of Dentistry Department of Orthodontics and Oral, Dental and Maxillofacial Surgery Clinic for treatment between 2015 and 2018. The study included patients with unilaterally and bilaterally impacted teeth with complete bone retention, The teeth were selected based on Archer's impacted wisdom tooth classification (9). Accordingly, the teeth were selected from class 3 and class C groups, namely from those in vertical position and in a Crown-neck relationship with the second molar. The inclusion criteria for our study are listed below.

1. Volunteers must be between the ages of 18-30
2. No history of orthodontic treatment or surgery
3. No history of any systemic diseases that affect the jaw-face development
4. Presence of bilateral impacted upper third molars
5. No history of tooth loss or extraction
6. Cephalometric and panoramic radiographs being clear enough to allow monitoring of the entire dentition
7. No local factors that lead to the impaction of the upper third molars
8. No loss of third molar with incomplete root development or adjacent second molar due to any reason,

Measurement and Evaluation

On panoramic images (Figure 1):

- Bone depth of the maxillary third molars,
- Angulation of the maxillary third molars to the second molar.

On cephalometry (Figure 2):

- Effective midface length of maxilla Co-A,
- Maxillary base length ANS-PNS.

"Informed Voluntary Consent Form" and "Patient Follow-Up Form" were drawn up for all the patients. This study was conducted with the approval of the Non-Interventional Research Ethics Committee. There was no gender discrimination in patient selection. Cephalometric radiographs of all individuals included in the study were obtained in İstanbul Aydın University Faculty of Dentistry Department of Dental and Maxillofacial Radiology using Planmeca 2011-05 Proline Pan/Ceph X-Ray unit (Planmeca, Helsinki, Finland). The distance between the ray source and radiograph was standardized as 160 cm, and the distance between the common plane and radiograph as 16 cm. During x-ray, teeth were set to centric occlusion and the rest positions of lips were checked to prevent any potential soft tissue distensions. The Frankfort Horizontal Plane (FH plane) of the head was positioned to be parallel to the ground, and was fixated via the ear rods of cephalostat. Radiographs were obtained by adjusting the x-ray device to emit beams per second and in a way that kVp is in line with bone ages. Patient records were digitalized using NemoCeph NX (Nemotech, Madrid, Spain) computerized cephalometric analysis system and program.

Skeleton classification was done according to ANB angle, as shown in Table 1. The effective maxilla length was calculated by measuring the distance between Co-A values (Figure 2).

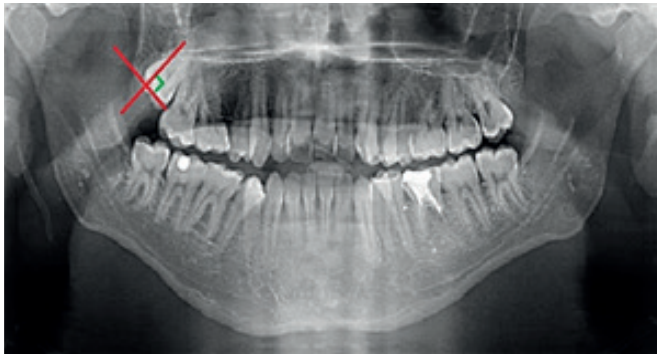


Figure 1. Class 3 and class C groups according to Archer (1975) classification.

In panoramic images, it is seen that 2 lines intersect at 90 degrees, parallel to the long axis and occlusal plane of the third molar tooth embedded in the maxillary.

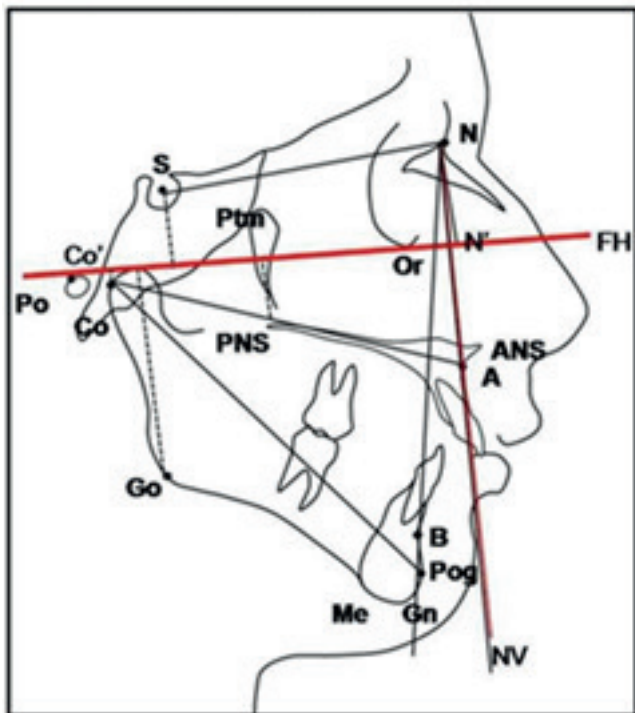


Figure 2. Cephalometric drawing

1. Subspinal Point (A): Spina nasalis is the deepest point of concavity between anterior and prosthion points.
 2. Condylion (Co) Mandibular condyle is the highest point.
 3. Spina nasalis anterior(ANS): Anterior and extreme end of anterior nasal spinana
 4. Spina nasalis posterior(PNS): Rear endpoint of hard palate
- Co-A (Effective Maxillary Length): The distance between the condyle point and the A point
 •ANS-PNS: The distance between ANS and PNS points. Palatal length.

Table 1. Patient classification was done according to ANB angle. The classification consists of 3 separate groups

Skeletal class 1	ANB: 0°-4°
Skeletal class 2	ANB>4°
Skeletal class 3	ANB<0°

Statistical Analysis

The data were analyzed on SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, ABD) package program. Data analysis was assessed using chi-square, Mann Whitney U, Wilcoxon and Kruskal Wallis tests. Significance level was considered statistically significant for p<0.05.

Results

The study was conducted on 162 maxillary third molars from 84 female (55.6%) and 67 (44.4%) male patients, with a total of 151. Of the 151 patients included in the study, 45 had bilateral and 106 had unilateral maxillary third molars. Out of 67 male patients, 22 (48.9%) had bilateral and 45 (42.5%) had unilateral maxillary third molars; out of 84 female patients, 23 (51.1%) had bilateral and 61 (57.5%) unilateral maxillary third molars (Table 2). Skeletal malocclusion classification and CO-A are shown in Table 3. Comparison of the 3 groups according to the skeletal classification and CO-A variable was found to be statistically significant. Both Groups 1 and 2 and Groups 2 and 3 were found to be different (P=0.013). The molar status being unilateral or bilateral did not lead to any statistical difference in the CO-A variable (Table 4, p=0.329). Skeletal malocclusion classification and ANS-PNS are shown in Table 5. Comparison of the Skeletal Classes in accordance with the ANS-PNS variable, revealed on statistically significant difference between the 3 groups (p=0.231). Likewise, the molar status being unilateral or bilateral did not lead to any statistical difference in the ANP-PNS variable (Table 6, p=0.735).

Table 2. Frequency and percentage distributions of categorical variables in the study

	Frequency	Percentage
Gender	1.0	67
	2.0	84
Skeletal Class	1.0	73
	2.0	62
	3.0	16
Molar	unilateral	106
	bilateral	45

Table 3. CO-A and Skeletal Class 1, 2, 3

	Molar	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	Mann-Whitney U	p
Co-A	Unilateral	106	70.0	120.0	89.151	9.7705	73.74	2145.5	0.329

Table 4. CO-A unilateral and bilateral

	Molar	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	Mann-Whitney U	p
Co-A	Unilateral	106	70.0	120.0	89.151	9.7705	73.74	2145.5	0.329
	Bilateral	45	68.0	115.0	91.200	10.0467	81.32		

Table 5. ANS-PNS and Skeletal Class 1, 2, 3

	Skeletal Class	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	Kruskal Wallis	p
ANS-PNS	1	73	50.0	74.0	59.411	5.1662	73.58	2.932	0.231
	2	62	50.0	75.0	60.065	5.1466	82.19		
	3	16	55.0	70.0	58.250	4.5240	63.09		

Table 6. ANS-PNS unilateral and bilateral

	Molar	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	Mann-Whitney U	p
ANS-PNS	Unilateral	106	50.0	74.0	59.462	4.6725	76.77	2303	0.735
	Bilateral	45	50.0	75.0	59.778	6.0185	74.18		

Discussion

Teeth that failed to erupt into the dental ark in time and take their place in normal occlusion and are completely or partially retained in the bone or soft tissue are defined as impacted (10-12). Difficulty in wisdom teeth taking their place in the dental arch depends on inadequate space as well as the fact that the dentition and eruption conditions and the distance and direction they have moved during eruption differ from other teeth. The upper wisdom teeth do not fall within the scope of orthodontic theory, and they complete the eruption process with a completely opposite movement. The upper second molar erupt in a downward and forward direction, while the upper wisdom teeth can make a triple movement in downward, backward and outward directions. This complex movement is often delayed in modern humans, and the completion of the normal formation of tubercle maxilla causes the upper wisdom tooth to remain impacted. Even if there is sufficient room for the wisdom tooth to erupt, some local and systemic factors adversely affect the eruption of these teeth into the occlusal plane (12, 13). However, no studies have been conducted on the direct effect of maxilla base length and effective maxilla length on the bilateral or unilateral impact of the upper wisdom teeth, or any correlation between them. We attribute this to the absence of a norm with which the effective maxilla length can be classified. Therefore, our study intended to investigate the relationship between skeletal malocclusion classification and the effective length of the maxilla. That being the case, our study is unique in that it will offer a different perspective on the impaction pattern of the maxillary third molars.

Teeth do not require intervention when they erupt into the correct position, do not damage the surrounding tissues and cause any complaints. In cases of inadequate space on the dental arch, tooth eruption can be obstructed by the gingiva, bone or other adjacent teeth. Impacted third molars may be in close relationship with different anatomical structures in their region (14, 15). A potential disproportion between the tooth widths and the size of the jawbone in dental-jaw system that is explained by the Orthodontic and Mendelian theories frequently resulted in the impaction of these teeth. Consequently, surgical operations on these teeth have now become a routine procedure (16-18). Among the theories that explain the causes of impaction, the most reasonable one is the decrease in the mandible and maxilla sizes depending on the extent of evolution. Thus, there is not enough space left in the

jaws for lower or upper wisdom teeth (19). Development of wisdom teeth begins in parallel with the growth of the jawbone (20). Genetic and environmental factors can affect the growth of the jaws and the movement of the dental lamina, resulting in interactions between these two tissues and thus changes in wisdom teeth formation. The effects of environmental factors and teratogens on tooth development are referred as changes in tooth shape, width and position (21, 22).

In many studies, mandibular third molars have been reported to be the most frequently impacted teeth among the third molar teeth (23, 24). However, there are also studies reporting that maxillary third molar teeth have a higher incidence of impaction (23, 24). Venta et al. noted that the incidence of impaction of molars in societies varies between 22% and 66%. Sağlam et al., on the other hand, reported that the most common fully impacted teeth among the Turkish population are the mandibular third molar in males and upper third molar in females, and that the incidence of impaction in Turkish population is 11% (23).

Our study did not find any difference between genders. In parallel with other studies in the literature (25, 26), Tuğsel et al. (23) also make no mention of a difference in the distribution of impacted teeth with regard to gender. In the study carried out by Dural et al. (27), the incidence of impacted teeth was found to be higher in females than in males, and this was statistically confirmed. Maxillary third molar teeth were most commonly observed in mesioangular and vertical positions, while the upper third molar teeth were most commonly seen in vertical position in parallel with the findings of Tuğsel et al. (23). They reported observing a smaller number of distoangular positions, and rarely horizontal positions (28). Hattab et al. noted that inadequate retromolar space was notably related to tooth impaction, and that even in the case of sufficient retromolar space, an impaction rate of 17% was observed nonetheless (29).

We are of the opinion that the maxillary pedestal length (ANS-PNS) being statistically the same in all groups, and the effective midface length (CO-A) of skeletal class 2 patients being longer than that of other groups is related to the position of the condyl. The fact that whether the impacted maxillary third molar is unilateral or bilateral has no statistical relationship with the base length and the effective mid-face length of the maxilla. Avsever's (29) thesis study investigates the relationship between maxillary and mandibular third

molar teeth with maxillary sinus and mandibular canal on panoramic radiographs and computed tomographic images. In this study, all third molars with or without maxillary sinus were included in scope of the evaluation. There is a limited number of studies on this subject available in the literature. There is no relationship between maxillary third molars and maxillary base, as similarly found by our study.

Conclusion

In conclusion, our study demonstrated that there is a difference in the impact of wisdom teeth depending on the anomalies, but these have been found to be statistically insignificant. We think that examining the mid-face and base length dimensions of the maxilla in larger populations in order to distinguish their relationship with wisdom teeth impaction can shed light on early detection of anomalies.

References

1. Lim AA, Wong CW, Allen JC, Jr. Maxillary third molar: patterns of impaction and their relation to orofacial perforation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; 70(5): 1035-1039.
2. Kruger E, Thomson WM, Konthasinghe P. Third molar outcomes from age 18 to 26: findings from a population-based New Zealand longitudinal study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2001; 92(2): 150-155.
3. Koseglu BG, Gumru O, Kocaelli HA. Lower third molar displaced in the sublingual space. *Dentomaxillofacial Radiology* 2002; 31(6): 33-393.
4. Walker L, Enciso R, Mah J. Three-dimensional localization of maxillary canines with cone-beam computed tomography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2005; 128(4): 418-423.
5. Bouquet A, Coudert JL, Bourgeois D, Mazoyer JF, Bossard D. Contributions of reformatted computed tomography and panoramic radiography in the localization of third molars relative to the maxillary sinus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2004; 98(3): 342-347.
6. Hazza'a AM, Albashaireh ZS, Bataineh A. The relationship of the inferior dental canal to the roots of impacted mandibular third molars in a Jordanian population. *Journal of Contemporary Dental Practice* 2006; 7(2): 71-78.
7. Quek SL, Tay CK, Tay KH, Toh SL, Lim KC. Pattern of third molar impaction in a Singapore Chinese population: a retrospective radiographic survey. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003; 32(5): 548-552.
8. Gregston MD, Kula T, Hardman P, Glaros A, Kula K. A comparison of conventional and digital radiographic methods and cephalometric analysis software in hard tissue. *Semin Orthod* 2004; 10(3):204-211.
9. Archer WH. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 5th ed. Vol I. Philadelphia: WB Saunders Co; 1975. p. 321-335.
10. Song F, O'meara S, Wilson P, Golder S, Kleijnen J. The effectiveness and cost-effectiveness of prophylactic removal of wisdom teeth. *Health echnol Assess*. 2000; 4 (15):1-55.
11. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery An Affiliate of Elsevier Science. America*. 4th Ed. Mosby year book 2003 p. 425-435.
12. Türker M, Yücetaş, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. 3.Baskı. Özyurt Matbaacılık İnş. Taah. San. ve Tic. Ltd. Şti. 2004.
13. Türker M.N, Anadolu'da değişik devrelerde yaşamış insanlarda gömülü 20 yaş dişleri ve M3 mesafesinin değerlendirilmesi. *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.* 198; 8: 37-48.
14. Avsever İH. Üçüncü Büyük Azı Dişlerinin Anatomik Oluşumlarla İlişkilerinin Tespitinde Panoramik Radyografi ve Dental Programlı Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2007. Şekerci AE. Mandibular Gömülü Üçüncü Büyük Azı Dişleri ile Mandibular Kanal Arasındaki İlişkinin Dental Volümetrik Tomografi ile Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2012.
15. Şekerci AE, Mandibular Gömülü Üçüncü Büyük Azı Dişleri ile Mandibular Kanal Arasındaki İlişkinin Dental Volümetrik Tomografi ile Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2012.
16. Tetsch P, Wagner W. *Operative Extraction of Wisdom Teeth*. Worcester: Ebeneser Baylis & Son Ltd. 1990.
17. Lübbers TH, Matthews F, Damerau G, Kruse LA, Obwegeser AJ, Grätz WK, Eyrich KG. Anatomy of impacted lower third molars evaluated by computerized tomography: is there an indication for 3-dimensional imaging? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111 (5):547-550.
18. Ten Cate, AR, *Oral Histology: Development, Structure, and Function*. 5th ed. Mosby, St Louis. 1998 pp. 32-45.
19. Karadzov OM, Sedlecki-Gvozdenovic, SD, Demajo M, Milovanovic OK. The effects of X-ray irradiation of the head region of eight-day-old rats on the development of molar and incisor teeth *Strahlentherapie*. 1985; 161(5): 448-452.
20. Kronmiller JE, Beeman CS, Nguyen T, Bemdt W. Blockade of the initiation of murine odontogenesis in vitro by citral, an inhibitor of endogenous retinoic acid synthesis. *Arch Oral Biol*. 1995;40 (7): 645-652.
21. Alling CC, Helfrick JF, Alling RD, *Impacted Teeth*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1993.
22. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, The CV Mosby Company, ST. Louis 1988.
23. Tuğsel Z, Kandemir S, Küçükler F, Üniversite öğrenen cilerinde üçüncü molarların gömüklülük durumlarının değerlendirilmesi, *Cumhuriyet Ün. Dişhek. F. Der.* 4 (2);102-105;2001.
24. Türker MN, Yirmi yaş dişlerinin patogenezi, fokal

infeksiyon yönünden tetkiki ve çenede duruş pozisyonlarına göre istatistik değerlendirmeleri, Doktora Tezi, Ankara Ün,Tıp Fak. Dişhekimliği Yük.Okulu, Ağız ve Çene Şirürjisi Böl., Ankara,1971.

25. Venta I, Turtola L, Ylipaavalniemi P. Radiographic follow-up of impacted third molars from age 20 to 32 years , Int J Oral Maxillofac Surg , 2001;30(4) : 54-57.

26. Schersten E, Lysell L, Rohlin M. Prevalence of impacted third molars in dental students, Swed. Dent. J. 1989; 13(5):7-13.

27. Dural S, Avcı N, Karabıyıkoglu T. Gömük dişlerin

görülme sıklığı, çenelere göre dağılımları ve gömülü kalma ne denleri, Sağ Bil Arş Derg. 1996;7 (16): 127 – 133.

28. Hattab FN, Abu Alhaija ESJ. Radiographic evaluation of mandibular third molar eruption space , Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88(5) : 285 – 91.

29. Avsever İH. Üçüncü Büyük Azı Dişlerinin Anatomik Oluşumlarla İlişkilerinin Tespitinde Panoramik Radyografi ve Dental Programlı Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2007.



Kanserli Hastalara Bakım Verenlerin Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Quality of Life of Caregivers for Patients With Cancer

Seda Kurt¹, Serap Ünsar¹, Özgül Erol¹

¹Trakya Üniversitesi, Sağ. Bil. Fak. Hemşirelik Bölümü, İç Hast. Hemş. Ana Bilim Dalı, Edirne, Türkiye.

Özet

Amaç: Bu çalışma, kanser hastasına bakım verenlerin yaşam kalitesini ve etkileyen etmenleri (yaş, cinsiyet, gelir durumu vb.) belirlemek amacıyla planlandı.

Materyal-Metot: Araştırmanın örneklemini Eylül 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında Edirne’de bir Üniversite’de Medikal Onkoloji Hastanesinde yatarak tedavi gören hastaya bakım veren 110 hasta yakını oluşturdu. Veriler, Hastaya İlişkin Özellikler ve Bakım Verene İlişkin Özellikler Bilgi Formu ve Kanserli Hastalara Bakım Verenlerde Yaşam Kalitesi Ölçeği (The Caregiver Quality of Life Index Cancer Scale-CQOLC) kullanılarak toplandı. Verilerin analizinde yüzdelik, ortalama, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Kanser hastasına bakım verenlerin yaş ortalaması $47,34 \pm 12,86$ yıl olup, %70,9’u kadın, %80,9’u evli, %78,2’si çocuk sahibiydi. Bakım verenlerin %93,6’sı aile üyeleri ile birlikte yaşadığını, %55,5’i bakım verdikleri hastaya başka bakım verecek biri olmadığını ve %92,8’inin bakım verdiği hastanın aile üyesi/akrabası olduğunu ifade etti. Kanser hastasına bakım verenlerin CQOLC toplam puan ortalaması $72,16 \pm 14,07$ olarak bulundu. Başka bakım vereni olmayan, sosyal güvencesi olmayan ve kötü gelir durumuna sahip bakım verenlerin yaşam kalitesinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0,05$).

Sonuç: Kanser hastasına bakım verenlerin yaşam kalitesinin iyi düzeyde olmadığı ve yaşam kalitesinin bazı özelliklerden (başka bakım verenin varlığı, sosyal güvence, gelir durumu vb.) etkilendiği bulundu.

Anahtar kelimeler: Kanser Hastası, Bakım Veren, Yaşam Kalitesi.

Abstract

Objective: This study was planned to determine quality of life of caregivers of patients with cancer and the affecting factors (age, gender, income etc.).

Material-Method: The sample of the study consisted of 110 relatives of the patients who were being treated at the Medical Oncology Hospital of a university between September 2017 and January 2018. Data were collected using a Patient Characteristics and Caregiver Characteristics Information Form and the Caregiver Quality of Life Index Cancer Scale (CQOLC). The data were analysed using percentages, mean, Mann Whitney U test, Kruskal Wallis variance analysis. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: The mean age the caregivers were 47.34 ± 12.86 years, 70.9% were female, 80.9% were married, 78.2% had children. Caregivers; 93.6% was living with their family, 55.5% expressed that there was no one else for caring the patient, 92.8% were family member or relative of the patient. The mean CQOLC total score of the caregivers was 72.16 ± 14.07 .

The quality of life of the caregivers who had no another caregiver, no social insurance and poor income status was found to be statistically lower ($p < 0.05$).

Conclusions: It was found that the quality of life of the caregivers of patients with cancer was not at good level and quality of life was affected by some characteristics (presence of other caregiver, health insurance, income status, etc.).

Keywords: Cancer Patient, Caregiver, Quality of Life.

Giriş

En önemli sağlık sorunlarından biri olan kanser, insan yaşamını biyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik olarak çok yönlü etkilemektedir. Teknolojinin ilerlemesi ile çevresel karsinogenlere maruziyetin artması tanı olanaklarının gelişmesi nedeniyle giderek her yıl daha çok kanser vakası teşhis edilmektedir. Dünya genelinde 2018’de 18.1 milyon kişiye yeni kanser teşhisi konulmuş 9,6 milyon kişinin kanserden hayatını kaybettiği açıklanmıştır. Ülkemize ait 2015 yılındaki güncel verilere göre Türkiye’de kanser

insidansı yüz binde 212,6 olarak açıklanmış; toplam 167.463 kişiye yeni kanser tanısı konulmuştur (1-3).

Gelişen teknoloji ve tedavi olanaklarının artması ile ortalama yaşam süresinin uzaması kanser hastaların aile üyelerinin bakım sorumluluğunu daha fazla üstlenmelerine neden olmaktadır (4-6). Bu durum bakım veren aile üyelerinin günlük yaşantılarının zorlanmasına neden olmaktadır. Bakım veren aile üyeleri hastalık süresince fiziksel, ruhsal, sosyal ve ekonomik yönden güçlükler yaşamaktadırlar. Bu nedenle bakım veren aile üyelerinin iş, aile, sosyal yaşamları negatif

yönde etkilenmektedir ve dolayısı ile yorgunluk, uykusuzluk, rol çatışması, sosyal izolasyon, anksiyete, depresyon ile birlikte fiziksel hastalık riskleri de artmaktadır (4-9).

Kanser hastasına bakım verenlerin yaşadığı bu olumsuz durumlar nedeniyle bakım verenin yaşam kalitesinin değerlendirilmesi zorunlu ve önemli bir hale gelmektedir. Kanser hastasına bakım verenlerle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; bakım verenlerin yaşadıkları yorgunluk, uyku sorunları, anksiyete, depresyon, bakım yükü gibi konularda yapılan araştırmalara ulaşıırken, yaşam kalitelerine yönelik yapılan az sayıda araştırma olduğu görülmüştür (6, 7, 9).

Bu nedenle bu çalışma, kanser hastasına bakım verenlerin yaşam kalitesini ve etkileyen etmenleri belirlemek amacıyla tanımlayıcı kesitsel olarak planlanmıştır.

Materyal-Metot

Araştırmanın Tipi

Araştırma, tanımlayıcı ve kesitsel nitelikte bir araştırmadır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın örneklemini; Eylül 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında bir üniversitesinin Medikal Onkoloji Hastanesine gelen yatarak tedavi edilen (tekrarlı gelişler de dahil) hastaya primer bakım veren, 18 yaşından büyük, en az ilkökul mezunu, herhangi bir psikiyatrik sorunu olmayan toplam 110 primer hasta yakını oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan Hastaya İlişkin Özellikler ve Bakım Verene İlişkin Özellikler Bilgi Formu ve Kanserli Hastalara Bakım Verenlerde Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılarak toplanmıştır.

Tanıttıcı Özellikler Bilgi Formu

Form, araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanmış olup iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümünde hastaya ilişkin özelliklere (cinsiyet, yaş, kanser türü, hastalık tanısının konulma zamanı vb.), ikinci bölümünde bakım verene ilişkin özelliklere (cinsiyet, yaş, medeni durum, çocuk sayısı, eğitim durumu, bakım verme süresi, yakınlık derecesi vb.) yönelik sorular yer almaktadır.

Kanserli Hastalara Bakım Verenlerde Yaşam Kalitesi Ölçeği

Weitzner ve arkadaşları (9) tarafından geliştirilen Kanserli Hastalara Bakım Verenlerde Yaşam Kalitesi Ölçeği (The Caregiver Quality of Life Index Cancer Scale-CQOLC) bakım verenlerin fiziksel, duygusal, ailevi ve sosyal fonksiyonlarını içeren yaşam kalitelerini ölçmeyi amaçlamaktadır. Ülkemizde CQOLC'nin güvenilirlik ve geçerliği Karabuğa Yakar ve Pınar (10) tarafından yapılmıştır. Ölçek yük, rahatsızlık, pozitif adaptasyon ve finansal sıkıntı olmak üzere dört alt boyut içermektedir. Aynı zamanda ölçekte, bakım veren bireyin uyku sorunlarını, cinsel yaşamdan memnuniyetini, günlük hayatın baskılanmasını, zihinsel yorgunluğu, hastalık hakkında bilgilendirilmeyi, hastanın korunmasını, hastanın ağrısının yönetimini, ailenin bakım vermeye ilişkin durumunu değerlendiren 8 ifade yer almaktadır. Bu ifadelerden alınan

puanlar ölçeğin toplam puanına eklenmektedir. Ölçekteki her bir alt boyut ve ölçeğin toplam puanı 0 ile 140 arasında değişmektedir. Ölçekte finansal sıkıntı, rahatsızlık alt boyutları ve bazı sorular tersine çevrilen ifadelerden oluşmaktadır. Ölçekten alınan puanın yüksek olması yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterir. Karabuğa-Yakar ve Pınar (10) tarafından yapılan çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,88, bu çalışmada CQOLC Cronbach alfa değeri 0,76 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Verilerin Analizi

Araştırma verilerinin analizi SPSS 22 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Hastaya ilişkin özellikler ve bakım verenlerin özellikleri, yaşam kalitesi ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler; yüzdeler ve ortalamalar ile sunulmuştur. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, üç grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etiği

Araştırmanın uygulanabilmesi için etik kurul izni (16.08.2017/ TÜTF-BAEK 2017/2018) ve araştırmanın yapıldığı kurumdan izin alınmıştır. Çalışma öncesinde örneklem grubuna dahil edilen hasta ve hastaya bakım veren bireylere çalışmanın amacı ve kapsamı açıklanmış ve sözlü onamları alınmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan kanser hastalarının yaş ortalaması $56,17 \pm 12,64$ yıl olup, %53,6'sı erkektir. Hastaların %35,4'ü gastrointestinal sistem kanser türüne sahiptir ve %45,5'i kemoterapi tedavisi almaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaya ilişkin sosyo-demografik özellikler (n=110)

Özellik	% veya Ort±SS	
Yaş	56,17±12,64	
	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	51	46,4
Erkek	59	53,6
Kanser türü		
Meme	17	15,5
Solunum Sistemi Kanserleri	32	29,1
GİS	39	35,4
Jinekolojik	7	6,4
Diğer (Mesane, prostat vb.)	15	13,5
Hastaneye geliş nedeni		
Kemoterapi	50	45,5
Semptomatik Problemler (anemi, nötropeni, bulantı-kusma vb. problemler)	42	38,2
Radyoterapi	4	3,6
Kemoterapi+Radyoterapi	14	12,7

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

Tablo 2. Bakım verene ilişkin sosyo-demografik özellikler (n=110)

Özellik	% veya Ort±SS	
	Sayı	%
Yaş	47,34±12,86	
Cinsiyet		
Kadın	78	70,9
Erkek	32	29,1
Medeni durum		
Evli	89	80,9
Bekar	21	19,1
Çocuk sahibi olma durumu		
Evet	86	78,2
Hayır	24	21,8
Eğitim durumu		
İlkokul / ortaokul	65	59,1
Lise	31	28,2
Üniversite ve üzeri	14	12,7
Çalışma durumu		
Çalışıyor	36	32,7
Çalışmıyor	59	53,6
Emekli	15	13,6
Ekonomik durum		
Kötü	18	16,4
Orta	79	71,8
İyi	13	11,8
Sağlık güvencesi		
Var	94	85,5
Yok	16	14,5
Kronik hastalık varlığı		
Evet	36	32,7
Hayır	74	67,3
Sigara kullanma durumu		
Evet	23	20,9
Hayır	87	79,1
Yaşama durumu		
Aile Üyeleri ile	103	93,6
Yalnız	7	6,4
Hastaya başka bakım veren var mı?		
Evet	49	44,5
Hayır	61	55,5
Bakım verenin yakınlık derecesi		
Aile Üyesi (eş, çocuk, kardeş)	102	92,8
Diğer (Bakıcı, arkadaş vb.)	8	7,2

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

Kanser hastasına bakım verenlerin yaş ortalaması 47,34±12,86 yıl olup, %70,9'u kadın, %80,9'u evli, %78,2'sinin çocuğu vardır. Bakım verenlerin %59,1'i ilkokul/ortaokul mezunu olup, %53,6'sı çalışmamaktadır. Bakım verenlerin %71,8'i ekonomik durumunu kötü olarak ifade etmiş olup ve %14,5'inin sosyal güvencesi yoktur. Aynı zamanda %67,3'ünün herhangi bir kronik hastalığı olmayıp, %79,1'i sigara kullanmamaktadır. Bakım verenlerin %93,6'sı aile üyeleri ile birlikte yaşadığını, %55,5'i bakım verdikleri hastaya başka bakım verecek biri olmadığını ve %92,8'inin bakım verdiği hastanın aile üyesi olduğunu ifade etmiştir (Tablo 2).

Araştırmaya katılan bakım verenlerin CQOLC yaşam kalitesi toplam puan ortalamasının 72,16±14,07; yük alt boyutu puan ortalamasının 61,40±23,23; rahatsızlık alt boyut puan ortalamasının 83,77±26,58; pozitif adaptasyon 85,40±23,19 ve finansal sıkıntı puan ortalamasının ise 77,42±36,16 olduğu saptanmıştır. Kanserli hastaya bakım verenlerin yaşam kalitesinin iyi düzeyde olmadığı belirlenmiştir (Tablo 3).

Bakım verdiği hastasına kendisinden başka bakım veren birinin de olduğunu ifade edenlerin başka bakım veren olmadığını ifade edenlere göre yaşam kalitesine bakıldığında pozitif adaptasyon ve finansal sıkıntı alt boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,031; p=0,002) (Tablo 4). Kendisinden başka bakım veren de olduğunu ifade edenlerin pozitif adaptasyon ve finansal sıkıntıya ilişkin yaşam kalitesi algılarının daha iyi olduğu saptanmıştır.

Bakım verenlerden sağlık güvencesi olmayanların olanlara göre yük alt boyutunda; sağlık güvencesi olmayanlara göre pozitif adaptasyon alt boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,028; p=0,018) (Tablo 4). Sağlık güvencesi olmayanların pozitif adaptasyon yaşam kalitesi algılarının daha iyi olduğu belirlenmiştir.

Bakım verenlerin gelir durumuna göre yaşam kalitesine bakıldığında; iyi gelir durumuna sahip olduğunu ifade edenlerin orta ve kötü gelir durumuna sahip olanlara göre finansal sıkıntı alt boyutunda ve toplamda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,011; p=0,032)(Tablo 4). İyi gelir durumuna sahip olanların finansal sıkıntı ve toplam yaşam kalitesi algılarının daha iyi olduğu saptanmıştır.

Tablo 3. Bakım verenlerin yaşam kalitesi puanlarının dağılımları ve cronbach's alfa değerleri (n=110)

CQOLC Alt Grupları	Ort.±SS	Max-Min	Cronbach's alfa
Yük	61,40±23,23	7-140	0,74
Rahatsızlık	83,77±26,58	20-140	0,73
Pozitif Adaptasyon	85,40±23,19	0-140	0,61
Finansal Sıkıntı	77,42±36,16	0-140	0,76
Toplam Puan	72,16±14,07	41-118	0,76

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

CQOLC: The Caregiver Quality of Life Index Cancer Scale

Tablo 4. Bakım verenlerin bazı özellikleri ile yaşam kalitesinin karşılaştırılması (n=110)

Bakım Verene İlişkin Özellikler	Yük Ort±SS	Rahatsızlık Ort±SS	Pozitif Adaptasyon Ort±SS	Finansal Sıkıntı Ort±SS	Toplam Ort±SS
Başka bakım veren var mı?					
Evet	61,14±26,05	87,44±31,24	90,81±22,94	89,52±36,53	74,77±16,84
Hayır	61,62±20,89	80,81±21,98	81,06±22,65	67,70±33,05	70,06±11,07
p*	0,892	0,176	0,031	0,002	0,178
Sağlık güvencesi					
Var	59,20±22,59	83,82±27,24	87,97±21,53	77,44±34,38	72,09±14,07
Yok	74,37±23,37	83,43±23,14	70,31±27,41	77,29±46,64	72,56±14,51
p*	0,028	0,942	0,018	0,795	0,852
Gelir Durumu					
Kötü	57,16±28,30	73,88±24,52	78,05±28,03	53,14±42,20	63,88±14,33
Orta	62,68±23,27	85,25±26,70	86,96±22,60	81,07±32,24	73,53±14,08
İyi	59,50±14,28	88,46±27,33	86,15±18,83	88,84±38,55	75,30±9,62
p**	0,400	0,263	0,701	0,011	0,032

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma
*Mann-Whitney U, **Kruskal Wallis varyans analizi

Tartışma

Kanser yaşamı tehdit eden, zor ve karmaşık bir hastalıktır. Kanser hastalarına bakım verenlerin hastalık süresince yaşadıkları fiziksel, ruhsal, sosyal ve ekonomik zorluklar bakım verenlerin günlük yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle; kanser hastasına bakım verenlerin yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Kanser hastasına bakım verenlerin yaşam kalitesinin değerlendirildiği bu çalışmada bakım verenlerin özellikleri literatür ile benzerlik göstermektedir (4, 11-13). Araştırmaya katılan bakım verenlerin çoğunun kadın cinsiyete sahip (%70,9), evli ve çocuğu olduğu saptanmıştır. Bakım verenlerin yarıya yakını ilköğretim/ortaokul mezunu olup, herhangi bir işte çalışmadığı ve çoğunun ekonomik durumunun kötü olduğu belirlenmiştir. Bakım verenlerin büyük bir kısmının aile üyeleri ile birlikte yaşadığı, bakım verdiği hastanın eş, çocuk vb. yakın aile üyesi/akraba olduğu ve yarıya yakının bakım verdikleri hastaya kendisinden başka bakım verecek biri olmadığı saptanmıştır. Literatürde, kanser hastasına bakım verenlerin yaşam kalitesi incelenmiş ve bakım verenlerin; bakım verdikleri hastanın ve tedavisine ilişkin özelliklerden, bakım vericilerin sosyo-demografik özellikleri, psikolojik ve fizyolojik problemlerinden etkilendiği belirtilmiştir (5, 4). Aynı zamanda yapılan bu çalışmalarda bakım verenlerin rollerini yerine getirirken kendi sağlıklarını ve yaşam kalitesini korumalarının önemli olduğu vurgusu yapılmıştır (5, 4). Bu bağlamda; kanser hastasına bakım verenlerin yaşam kalitesi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi; kanser hastasının bakım ve tedavisine uyum göstermesi açısından da önemli olacaktır.

Araştırmaya katılan bakım verenlerin yaşam kalitesi puan ortalamasının 72,16±14,07 olduğu saptanmıştır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 140 olduğundan araştırmaya katılan bakım verenlerin yaşam kalitesinin iyi düzeyde olmadığı söylenebilir. Karabuğa-Yakar ve Pınar yaptıkları çalışmada CQOLC yaşam kalitesi toplam puan

ortalamasını 80,63±19,35 olduğunu saptamışlardır (4). Kanser hastalarına bakım verenlerin bakım yükü ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da bakım verenlerin yaşam kalitesinin düşük olduğu belirlenmiştir (11). Kanser hastalarına bakım verenlerin bakım yükünün yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada bakım verenlerin CQOLC yaşam kalitesi toplam puan ortalamasının 81,4±17,3 olduğu ve bakım verenlerin bakım yükü arttıkça yaşam kalitesinin negatif yönde etkilendiği saptanmıştır (14). Kanser hastalarına bakım verenlerin bakım yükü ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan bir diğer çalışmada da bakım verenlerin bakım verme yükü hafif düzeyde bulunmuştur (12). Kemoterapi alan hastalara bakım verenlerin bakım verme yüklerinin belirlendiği bir çalışmada bakım verenlerin bakım verdikten sonra bakım yükünün arttığı, sağlık algılarının olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiştir (13). Kronik hastalığa sahip olan bireylere bakım verenlerin bakım yükü ve yaşam kalitesinin incelendiği bir diğer çalışmada da bakım verme yükünün artmasının, yaşam kalitesinde hem fiziksel hem de emosyonel açıdan rol gücüne, yaşam enerjisinde, sosyal fonksiyonlarda ve mental sağlıkta anlamlı derecede azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir (15). Bu durum; bakım vericilerin aile, iş ve sosyal yaşantılarıyla birlikte fiziksel ve psikolojik yükleri düşünüldüğünde yaşam kalitelerinin iyi düzeyde olmaması ile açıklanabilir.

Bakım verdiği hastasına başka bakım veren de olduğunu ifade edenlerin başka bakım veren olmadığını ifade edenlere göre yaşam kalitesi pozitif adaptasyon alt boyutunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Pozitif adaptasyon alt boyutu; hayata ve olaylara olumlu yönden bakmayı, kazanımları, verdiği bakımdan memnuniyeti ifade eden sorulardan oluşmaktadır. Bu bağlamda kanserli hastaya bakım verenin dışında başka bir bakım verenin de olması hayatın zorluklarını paylaşma, destek olma gibi düşünceleri pekiştireceğinden bu durum beklenen bir bulgudur. Karabuğa-Yakar ve Pınar yaptıkları

çalışmasında aile üyelerinden destek görmeyen bakım verenlerin yaşam kalitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır (4). Yıldız ve ark. yaptıkları çalışmada da kanser hastasına bakım verenlerin bakım yükü arttıkça yaşamlarının olumsuz etkilendiği belirlenmiştir (11). Tang yapmış olduğu çalışmada sosyal destek alan bakım verenlerin yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu saptamıştır (16). Hacıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmasında da bakım sürecini başka biriyle paylaşanların yaşam kalitesi çevresel alan alt boyutunun daha iyi olduğunu bulmuştur (17). Meyers ve Gray çalışmasında bakım verenlerin bakım vermektan memnun olduklarını belirtmelerine rağmen bakım verici rollerinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini bulmuştur (18). Kronik hastaya bakım verenler ile yapılan diğer bir çalışmada da bakım konusunda yardım alanların yaşam kalitesinin bakım konusunda yardım almayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (15). Meme kanserli hastalara bakım verenlerle yapılan bir diğer çalışmada da bakım verenlerin bakım yükü arttıkça yaşam kalitesinin azaldığı bulunmuştur (19). Karaaslan yapmış olduğu çalışmada ise bakmakla yükümlü olunan kişi varlığının bakım verenlerin bakım yükünü etkilemediğini saptamıştır (20). Araştırmamızda aynı zamanda; bakım verenlerin sağlık güvencesi olanların olmayanlara göre pozitif adaptasyon alt boyutu daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç; bakım veren bireye sadece başka bir bakım vericinin fiziksel desteği değil aynı zamanda sosyal güvence desteğinin de önemli olduğu ile açıklanabilir.

Bakım verdiği hastasına kendisinden başka bakım veren olduğunu ifade edenlerin kendisinden başka bakım veren olmadığını ifade edenlere göre yaşam kalitesi finansal sıkıntı alt boyutunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kanser hastalarına bakım verenlerin bakım yükü ve yaşam kalitesinin incelendiği başka bir çalışmada da bakım verenlerin bakım yükü arttıkça yaşamlarının ve ekonomik durumlarının olumsuz etkilendiği saptanmıştır (11).

Bakım verenlerin sağlık güvencesi olmayanların olanlara göre yük alt boyutunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yük alt boyutunda yer alan sevdiği kişinin ölmesinden korkma, üzgün veya suçluluk hissetme gibi duyguları daha az hissederek yaşam kalitelerinin daha iyi olduğu görülmektedir. Bu durumun çalışma grubundaki bakım verenlerin yarısından fazlasının (%53,6) belirli bir işe sahip olmaması ve bu bağlamda sosyal güvence desteğinin ne kadar önemli olduğunun farkında olunmamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bakım verenlerin gelir durumuna göre yaşam kalitesine bakıldığında; iyi gelir durumuna sahip olduğunu ifade edenlerin orta ve kötü gelir durumuna sahip olanlara göre finansal sıkıntı alt boyutunun ve toplam puan ortalamasının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da ekonomik durumu kötü olanların yaşam kalitesinin daha kötü olduğu saptanmıştır (4, 11). Kanser hastalarına bakım verenlerin yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada da gelir azaldıkça yaşam kalitesinin azaldığı bulunmuştur (17). Çeler ve ark.nın çalışmasında gelir seviyesi arttıkça çevresel, ulusal çevresel ve sosyal alanda yaşam kalitesinin arttığı belirlenmiştir (19). Karaaslan çalışmasında ise sosyal

güvencenin, gelir gider düzeyinin bakım verenlerin bakım yükünü etkilemediği bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda bakım verenlerin %92,8'i eş, çocuklar vb. aile üyesinden oluştuğu belirlenmiştir. Bu bağlamda sağlık durumları kötü olan ailelerin sağlık ile ilgili harcamaları, hasta bireye ilişkin özel bakım masrafları vb. nedenler ile de ekonomik sorunlar yaşaması bakım verenlerin yaşam kalitesini daha da kötüleştirmektedir.

Sonuç

Araştırma sonucunda; kanser tanısı alan hastaya bakım verenlerin yaşam kalitesinin iyi düzeyde olmadığı bulunmuştur. Başka bakım vereni olmayan, sosyal güvencesi olmayan ve kötü gelir durumuna sahip bakım verenlerin yaşam kalitesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Bu sonuçlar doğrultusunda; kanser hastasına bakım verenlerin bakım yükünü azaltmak için kadın bakım verenlerin psikososyal yönden daha fazla desteklenmesi, sosyal destek sistemlerinin iyileştirilmesi (bakım yükünün diğer aile bireyleriyle paylaşılması vb.) ekonomik yönden destek kaynaklarının iyileştirilmesi (devlet desteği vb.), bakım verenlerin akraba/yakınları ve sağlık bakım ekibi tarafından desteklenmesi ve gelecek araştırmalarda daha fazla sayıda karşılaştırmalı çalışmalar yapılması önerilebilir.

Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (WHO), Dünya Kanser Raporu 2018. [Erişim tarihi 26.03.2019]. <http://www.who.int/cancer/en>.
2. Karabulutlu Ö. Kemoterapi alan hastalarda semptom yönetimi ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi. İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi 2009; 17 (3): 218-25.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara 2018. [Erişim 25.12.2019]. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html.pdf>.
4. Karabuğa Yakar H, Pınar R. Kanserli hastalara bakım veren aile üyelerinin yaşam kalitesi ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2013; 15(2): 1-16.
5. Kitrungrate L, Cohen MZ. Quality of life of family caregivers of patients with cancer: A literature review. Oncology Nursing Forum 2006; 33(3): 625-32.
6. Orak OS, Sezgin S. Kanser hastasına bakım veren aile bireylerinin bakım verme yüklerinin belirlenmesi. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi - Journal of Psychiatric Nursing 2015; 6(1): 33-9.
7. Hudson PL, Remedios C, Thomas K. A systematic review of psychosocial interventions for family carers of palliative care patients. BMC Palliative Care 2010; 9(17): 1-6.
8. Kim Y, Given BA. Quality of Life of Family Caregivers of Cancer Survivors. Cancer Supplement 2008; 112(11): 2556-68.
9. Weitzner MA, Jacobsen PB, Wagner H, Friedland J, Cox C.

The Caregiver Quality of Life Index-Cancer (CQOLC) Scale: Development and validation of an instrument to measure quality of life of the family caregiver of patients with cancer. *Qual Life Res* 1999; 8: 55-63.

10. Karabuğa Yakar H, Pınar R. Reliability and validity of Turkish version of the caregiver Quality of Life Index Cancer Scale. *Asian Pac J of Cancer Prev* 2013; 14 (7): 4415-19.

11. Yıldız E, Dedeli Ö, Çınar Pakyüz S. Kanser hastalarına bakım veren aile üyelerinin bakım yükü ve yaşam kalitesinin incelenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2016; 13(3): 216-25.

12. Kabataş Yıldız M, Ekinci M. Kanserli hastaya bakım veren aile üyelerinin bakım yükleri ve öfke ifade tarzları arasındaki ilişki ve etkileyen faktörler. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2017; 13(3): 216-25.

13. Şahin ZA, Polat H, Ergüney S. Kemoterapi alan hastalara bakım verenlerin bakım verme yüklerinin belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2009;12(2):1-9.

14. Türkoğlu N, Kılıç D. Effects of care burdens of caregivers of cancer patients on their quality of life. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012; 13: 4141-5.

15. Yeşil T, Çetinkaya Ulusoy E, Korkmaz M. Kronik hastalığı olanlara bakım verenlerin bakım yükü ve yaşam kalitesinin incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016; 5(4): 54-66.

16. Tang WR. Hospice family caregivers' quality of life. *Journal of Clinical Nursing* 2009; 18, 2563-72.

17. Hacıoğlu N, Özer N, Karabulutlu E, Erdem N, Erci B. The quality of life of family caregivers of cancer patients in the east of Turkey. *Eur J Oncol Nurs* 2010;14: 211-17.

18. Meyers JL, Gray LN. The relationships between family primary caregiver characteristics and satisfaction with hospice care, quality of life, and burden. *Oncology Nursing Forum* 2001; 28(1): 73-82.

19. Çeler HG, Cengiz Özyurt B, Elbi H, Özcan F. Meme kanseri hastalarının yakınlarında yaşam kalitesinin ve bakım yükünün değerlendirilmesi. *Ankara Med J* 2018; 18(2): 164-74.

20. Karaaslan A. Kanserli hastalara bakım veren aile üyelerinin bakım yükü ve algıladıkları sosyal destek düzeyi, [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.



Braket ve Ark Teli Tiplerinin Mandibular Anterior Çapraşıklık Tedavi Süresine Etkilerinin İncelenmesi

Examinations of Bracket and Archwire Types on Treatment Duration of Mandibular Anterior Irregularity

Burak Kale¹, Ahmet Yalçın Güngör²

¹Antalya Bilim Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye.

²Serbest Diş Hekimi, Antalya, Türkiye.

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı hızlı seviyeleme iddiaları olan Speed braket ve Supercable ark telinin mandibular kesici dişlerin seviyelenmesi için geçen sürede etkilerinin konvansiyonel braket ve ark telleriyle karşılaştırılmalı olarak incelenmesidir.

Materyal-Metot: Çalışmamıza Sınıf I anterior hafif veya orta seviye çapraşıklığa sahip 65 birey dahil edilmiştir. Hastalar dört grupta değerlendirilerek 16 hastadan oluşan (8 kız, 8 erkek) birinci gruba Speed System braket ve Supercable ark teli, 15 hastadan oluşan (11 kız, 4 erkek) ikinci gruba Speed System braket ve NiTi ark teli, 15 hastadan oluşan (12 kız, 3 erkek) üçüncü gruba Obey I braket ve Supercable ark teli, 19 hastadan oluşan (15 kız, 4 erkek) dördüncü gruba Obey I braket ve NiTi ark teli uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki değerleri ağız içi tarama yapılarak dijital olarak alınmıştır. İki ay boyunca ilk olarak 0,016" ve daha sonra iki ay boyunca 0,018" Supercable ve NiTi ark telleri uygulandıktan sonra Little çapraşıklık indeksine göre hesaplanan mandibular çapraşıklık çözme etkinlikleri ölçülmüştür.

Bulgular: Tüm gruplarda çapraşıklık indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler tespit edilmiştir ($p<0,001$). Gruplar arası ise konvansiyonel braket ve ark teli gruplarında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla düşüş bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuç: Speed system braket ve Supercable ark teli grupları, konvansiyonel braket ve ark teli gruplarıyla karşılaştırıldığında tedavi etkinliği daha az bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Speed Sistem, Mandibular Çapraşıklık, Supercable, Süper Elastik Niti.

Giriş

Günümüz ortodonti uygulamalarında gelişen teknoloji birçok braket, ark teli ve bunları birbirine bağlama materyali seçeneği sunmaktadır. Ark telini brakete bağlamak amacıyla sıklıkla çelik ve elastomerik ligatürler kullanılmaktadır. Kendinden bağlanan braketlerin (KBB) ortodonti uygulamalarına girmesi birçok avantajı beraberinde getirerek ligatürlemenin önüne geçmiştir (1). KBB'lerin sağladığı avantajlar arasında

Abstract

Objective: The aim of our study is to examine the effects of Speed bracket and Supercable on the level of mandibular incisor teeth compared with conventional brackets and archwires.

Material-Method: Our study was conducted on 65 subjects with skeletal and dental Class I mild or moderate anterior crowding. Patients were evaluated in four groups, the first group consisted of 16 patients (8 girls, 8 males), Speed System bracket and Supercable archwire, second group 15 patients (11 girls, 4 boys) Speed System bracket and NiTi archwire, third group 15 patients (13 girls, 2 males) Obey I bracket and Supercable archwire, fourth group 19 patients (15 girls, 4 males) Obey I bracket and Niti archwire. Pre-treatment and treatment values of the patients were taken digitally by intraoral scanning. Supercable and NiTi archwires were applied for the first two months at 0.016" and then for two months at 0.018". After the four-month treatment period, groups were assessed for the effects of mandibular anterior crowding according to the Little Index.

Results: Statistically significant decreases on irregularity index have been found in all groups. ($p<0.001$). There was a statistically significant decrease in the conventional bracket and arc wire groups compared to the other groups ($p<0.001$).

Conclusions: Speed system brackets and Supercable arc-treated groups were found to be less effective when compared to conventional groups.

Keywords: Orthodontic Archwires, Mandibular Anterior De-Crowding, Supercable, Superelastic Niti.

ark telinin güvenli bir şekilde bağlanabilmesi, sürtünmenin daha düşük olması, ark telinin hızlı ve kolay bir şekilde yerleştirebilme, çıkarabilme, hasta başında geçen sürenin kısalması olarak sıralanabilmektedir (1-5). Üreticilerin daha hızlı tedavi, daha az ağrı, daha az sayıda randevu iddiaları bulunmaktadır (6).

Süperelastik NiTi koaksiyel teller, 7 bağımsız telden birbirileriyle sarmal oluşturup esnekliği azami derece

arttırırken, iletilen kuvveti ise asgariye indirmesiyle süperelastik tellerin materyal özellikleri ve çok sarımlı tellerin mekanik avantajları kombine edilerek üretilmiştir (7). Ortodontik tedavinin ilk aşamasında çok sarımlı tellerin tek sarımlı süperelastik tellere göre daha düşük sürtünmeye sahip olduğu bildirilmektedir (8).

KBB'lerin geleneksel braket yöntemleriyle tedavi etkinliği açısından karşılaştırılmasıyla yayınlanmış ileriye dönük birçok çalışma bulunmaktadır (9-15). Ancak Speed Sistem Braketleri ve Supercable ark tellerinin tedavi etkinliğine yönelik az sayıda bulunan çalışmalarda aktif NiTi kapak sistemiyle diş hareketinin hakimiyetinin ve kontrolünün arttırıldığı, sürtünme miktarının konvansiyonel braketlere göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu ve Supercable ark telinin ise ortodontik tedavide dişlerin seviyelenme aşamasında ise daha etkin olduğu bildirilmektedir (16-20).

Klinik çalışmamız amacı Speed Sistem braketleriyle Supercable ark tellerinin konvansiyonel braket ve ark telleriyle karşılaştırılarak mandibular anterior çapraşıklıkta tedavi süresine etkilerinin incelenmesidir.

Materyal-Metot

Bu çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.02.2016 tarihli 70904504/95 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 23.05.2016 tarihli 71146310-511.06-65576 sayılı onay ile çalışmaya başlamak için izin alındı. Çalışmamızda gruplar için örneklem büyüklüğü 0,05'lik önemlilik düzeyinde ve %80'lik güçte olacak şekilde hesaplandı. Güç analizi yapılarak her bir gruptan 15 bireyin gerekli olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: tüm alt daimi dişlerin sürmüş olması, daimi dişlenme döneminde olup eksik dişi olmaması, çapraşıklık indeksine göre 2-7 mm arasında çapraşıklık bulunması, iskeletsel ve dişsel sınıf I ilişkiye sahip olması, iyi bir oral hijyene sahip olması, sistemik yönden sağlıklı olması, daha önce kısa süreli de olsa ortodontik tedavi görmemiş olması, dik yön yüz gelişimi normal sınırlar içerisinde olması, keser açılarının normal sınırlar içinde olması, braket yapıştırmaya engel olabilecek rotasyon, çapraşıklık, kapanış bozukluğu gibi lokal problemlerin olmaması, tedavi öncesi herhangi bir temporomandibular rahatsızlığının olmaması ve çekimsiz sabit tedavi endikasyonu konulmasıdır. Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne tedavi olmak üzere başvuran toplam 80 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan 15'i kooperasyon eksikliğinden dolayı çalışmadan çıkartılarak 65 birey ile çalışma sürdürülmüştür. Hastaların değerlendirildiği gruplar, yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Braket tatbiki (0,022 inç slot), ark teli uygulamaları ve ortodontik tedavi tek bir operatör (A.Y.G.) tarafından yürütülmüştür. Ark telleri 0,016 inç yuvarlak tek sarımlı süperelastik NiTi (American Orthodontics) ve çok sarımlı Supercable (Speed System) ile 0,018 inç yuvarlak tek sarımlı süperelastik NiTi (American Orthodontics) ve çok sarımlı Supercable (Speed System) ark telleri uygulanmıştır (Şekil 1). Ortodontik tedavi boyunca intermaksiller elastik, yay

veya ağız dışı aparey kullanma gibi herhangi bir yer kazanma yöntemi kullanılmamıştır. Araştırmaya dahil edilen bireylerin 4 hafta aralıklarla muayeneleri yapılmıştır. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki ağız içi dijital taramayla elde edilen değerleri alınmıştır.



Şekil 1. Çalışmada kullanılan braket ve ark telleri

Tablo 1. Grupların başlangıç yaş ve cinsiyet dağılımı

Gruplar	Yaş (yıl)			Cinsiyet	
	Ort±Sd	Min	Maks	Kız	Erkek
Speed-Sc	15,35±2,87	11,20	21,70	8	8
Speed-Konv	15,11±1,66	12,00	17,20	11	4
Konv-Sc	15,70±1,76	13,11	18,90	12	3
Konv-Konv	14,30±1,87	11,10	17,20	15	4
Total	15,05±1,96	11,20	21,70	46	19

Sc: Supercable, Konv: Konvansiyonel

Farklı braketlerin ve ark teli çeşitlerinin 4 aylık dönemde çapraşıklık üzerine etkilerini görmek amacıyla kaninler arası (kesici kenarlar arası) mesafe ölçümlerinde Little'ın çapraşıklık indeksi, dijital modeller üzerinde bilgisayar programı (3 Shape Trios Intraoral Scanner, OrthoAnalyser, 3 Shape, Kopenhag, Danimarka) üzerinde tek bir araştırmacı (B.K) tarafından ölçümlerde kullanılarak değerlendirildi (Şekil 2).

Tablo 3. Grup içi ve gruplar arası zamana bağlı çapraşıklık miktarlarının little indeksine göre değişimleri

Gruplar	Speed-Supercable		Speed-Standart		Konvansiyonel-Supercable		Konvansiyonel-Standart		Gruplararası P
	Ort±Sd (mm)	p T0-T4	Ort±Sd (mm)	p T0-T4	Ort±Sd (mm)	p T0-T4	Ort±Sd (mm)	p T0-T4	
AÇT0	5,25±1,39		4,34±1,38		3,98±1,31		4,53±1,6		0.110
AÇT1	4,45±1,24		3,13±1,5		3,11±1,43		2,66±1,58		0.005
AÇT2	3,48±1,02	0.001	2,04±1,47	0.001	2,4±1,43	0.001	1,57±1,42	0.001	0.001
AÇT3	2,12±1,2		1,33±1,16		1,7±1,45		0,84±1,38		0.038
AÇT4	1,49±1,08		0,35±0,46		1,26±1,37		0,24±0,69		0.001

Grup içi karşılaştırmalarda Student t testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Varyans Analizi kullanılmıştır. AÇ: Alt çene çapraşıklık miktarı, T0: Tedavi başlangıç zamanı, T1: Tedavinin 1. ayı, T2: Tedavinin 2. ayı, T3: Tedavinin 3. ayı, T4: Tedavinin 4. ayı

**Şekil 2.** Ağız içi tarayıcıyla elde edilen dijital model

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistik analizleri için SPSS 18 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Örneklemi tanımlamak için, normal dağılıma uygun değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı "Student t testi", ikiden fazla grup için varyans analizi, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, iki grup için "Mann-Whitney U" ve ikiden fazla grup için "Kruskall Wallis" testleri kullanıldı. Her grubun kendi içindeki farklı ölçümleri arasındaki değişim bağımlı gruplar ve tekrarlayan ölçümler için varyans analizi ya da parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda Friedman testi ile analiz edildi. Fark bulunan gruplar için ikili karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapıldı. Kategorik veriler ise "ki-kare anlamlılık testi" ya da "Fisher's Exact test" ile incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için % 95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0,05$ hata payı) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza Sınıf I anterior hafif veya orta seviye çapraşıklığa sahip 65 birey dahil edilmiştir. Hastalar dört grupta değerlendirilerek 16 hastadan oluşan (8 kız, 8 erkek) birinci gruba Speed System braket ve Supercable ark teli, 15 hastadan oluşan (11 kız, 4 erkek) ikinci gruba Speed System

braket ve NiTi ark teli, 15 hastadan oluşan (12 kız, 3 erkek) üçüncü gruba Obey I braket ve Supercable ark teli, 19 hastadan oluşan (15 kız, 4 erkek) dördüncü gruba Obey I braket ve NiTi ark teli uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki değerleri ağız içi tarama yapılarak dijital olarak alınmıştır. İki ay boyunca ilk olarak 0,016" ve daha sonra iki ay boyunca 0,018" Supercable ve NiTi ark telleri uygulandıktan sonra Little çapraşıklık indeksine göre hesaplanan mandibular çapraşıklığı çözme etkinlikleri ölçülmüştür.

Gruplar arasında başlangıç anterior çapraşıklık miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,110$; Tablo 2). Çalışmanın yürütüldüğü 16 hafta sonunda bütün gruplarda anterior çapraşıklık miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur ($p<0,001$; Tablo 3), Gruplar arasında ise konvansiyonel braket ve ark teli grubunda istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p<0,001$; Tablo 3).

Tablo 2. Gruplara göre çapraşıklık miktarları

Gruplar	Mandibular Çapraşıklık		
	Ort±Std	Min	Maks
Speed-Sc	5,25±1,39	3,86	6,64
Speed-Konv	4,34±1,38	2,96	5,72
Konv-Sc	3,98±1,31	2,67	5,29
Konv-Konv	4,53±1,60	2,93	6,13

Sc: Supercable, Konv: Konvansiyonel; $p^*=0,110$
*Shapiro Wilk testi uygulanmıştır.

Tartışma

Yapılan çalışmalarda KBB'lerin konvansiyonel braketlere göre daha düşük sürtünme kuvveti değerlerine sahip olduğu, diş hareketi sırasında istenilen fizyolojik değerlere yakın olduğu, ark telinin braket içerisine tam olarak yerleştirilebildiği ve tedavinin daha hızlı olacağı tedavide kullanılan braket çeşidinin toplam tedavi süresini etkileyebileceği gibi potansiyel etkileri yazarlar tarafından savunulmaktadır (4, 5, 21-24, 35). Aktif ve pasif kapalı KBB'lerin karşılaştırıldığı bir çalışmada pasif braketlerin daha etkin olduğu, ancak çapraşıklık miktarının artmasıyla braketlerde bulunan kapak çeşitleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmesinden dolayı aktif kapak KBB'leri tercih edilmiştir (32). Speed braketleri yaylı bir kapağa sahip olup ark telini bukkalden braket slotuna yerleştirmeye sağlayan aktif bir kapak mekanizmasıyla apareyin diş üzerinde kontrolünü artırarak tedaviyi etkilediği belirtilmektedir (24).

Çapraşıklığın çözülme hızının tedavi başındaki çapraşıklık miktarına bağlı olması nedeniyle çalışmada yanlılığı değerlendirmede gruplararası başlangıç çapraşıklık miktarları arasında istatistiksel olarak fark olmaması çalışmanın önemini arttırmaktadır (10). Çapraşıklık miktarlarındaki değişiminde birçok çalışmada olduğu gibi Little indeksi kullanılmıştır (13, 29). Yapılan çalışmalarda Little indeksindeki değişiklikler alçı modeller üzerinde yapılmıştır (13, 35, 36). Çalışmamız, klinik etkinlik ve tekrarlanabilir ölçümlerin yapılabildiği dijital ağız içi ölçüler ile güvenilirliği artırılmıştır (25-27). Yapılan çalışmalarda yaşa ve cinsiyete bağlı dişlerin çapraşıklığının çözülmesi üzerine gruplar arası fark bulunmadığından dolayı çalışmamızda gruplama yaşa ve cinsiyete göre yapılmamıştır (38).

İleriye dönük olarak tasarlanan birçok çalışmada KBB'ler ile geleneksel braketlerin dişlerin seviyelenme aşamasına klinik etkinlikleri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (28-30). Miles ve ark., Damon braketlerinin Victory Series braketleriyle karşılaştırıldığı çalışmalarında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı bulunmuştur. KBB'lerin alt dişlerin seviyelenmesinde geleneksel braketlere göre daha etkili olmasına rağmen (0,7 mm) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (28, 31). Pandis ve ark., Damon 2 (Ormco) ve Microarch (GAC International, Bohemia, NY) braketleriyle karşılaştırmalarında alt dişlerin seviyelenmesinde geçen sürede bir farklılık bulunmadığını rapor etmişlerdir (29). InOvation (GAC) braketlerinin Victory Series braketlerine göre dişlerin seviyelenmesinde geçen sürede, toplam tedavi zamanında herhangi bir üstünlüklerinin olmadığı bildirilmiştir (30). Çelikoğlu ve ark., SmartClip ve Gemini braketlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir (37). Flemming ve ark. dişlerin seviyelenmesinde braket çeşidine bağlı olmaksızın başlangıç çapraşıklık miktarıyla, çapraşıklığın düzleme miktarı arasında yakınlık olduğunu bildirmiştir, çalışmamız bu sonucu desteklemektedir (33). Konvansiyonel braketler 4 ay sonunda dişlerin seviyelenmesinde istatistiksel olarak çalışmamızda daha etkili bulunmuştur.

Supercable ark telleri çok süperelastik tellerin materyal özellikleriyle çok sarımlı tellerin mekanik avantajları kombine edilmiştir (7). Son yıllarda yapılan bir çalışmada Supercable ark tellerinin mekanik avantajlarının etkisiyle konvansiyonel ark tellerine göre 12 hafta sonunda çapraşıklık indekslerini daha düşük bulunmuştur (16). Çalışmamızda ise tek sarımlı süperelastik teller çapraşıklığın tedavisinde, Speed Braket grubunda 0,23 mm, Konvansiyonel braket grubunda ise 1,57 mm daha etkin bulunmuştur. Çalışmalar arasında farklı sonuçlar oluşmasında başlangıç çapraşıklık miktarı ve ligatürleme farklılıkları neden olarak gösterilebilir.

Wahab ve ark., KBB'ler ile konvansiyonel braketlerin kullanıldığı prospektif çalışmada klinik etkinlik bakımından istatistiksel olarak bir fark bulunmazken, dört aylık seviyelenme dönemi sonrası çapraşıklık indeks ölçümlerinde konvansiyonel braket grubunda %98, KBB grubunda ise %67 oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda ilk dört aylık seviyelenme dönemi sonrasında Speed braket

ve Supercable ark teli grubunda %72, Speed braket ve konvansiyonel ark teli grubunda %92, konvansiyonel braket ve Supercable ark teli grubunda %69, konvansiyonel braket ve ark teli grubunda %94,8 oranında çapraşıklık indekslerinde azalma bulunmuştur.

Çalışmamızda seviyelenme dönemi olarak alınan ilk dört aylık dönemde konvansiyonel braketlerin ve tek sarımlı süperelastik konvansiyonel ark tellerinin avantajlı olduğu görülmektedir. Bunun nedeni olarak Speed braketlerinin aktif bir KBB olması, kapak mekanizmasının esnek ve yaylanabilir olması dişteki rotasyon ya da çapraşıklık nedeniyle ark telinin braketten ayrılabilmesi ve savunucularının iddia ettiği fonksiyon sırasında kapak mekanizmasında biriken enerjinin, ark telini braket slotuna tam ve kesin bir şekilde yerleştirememesinden ve tedavi başlangıcında kullanılan çok sarımlı Supercable ark telinin tek sarımlı NiTi ark teline göre %36 ile %70 oranında daha düşük kuvvet seviyelerinde sahip olmasından kaynaklanabilir. Buna ek olarak konvansiyonel braketlerde ligatürleme yapılarak ark telinin slota tam ve kesin bir şekilde yerleştirilmesine imkan vermesi, hem rotasyon kontrolüne erken başlamamızı sağlamakta hem de aktif kapak mekanizmalı braket sistemin üstünlüğünü ortadan kaldırmaktadır.

Çalışmada elde edilen bulgular, Speed braketlerinin geleneksel braketlere göre daha önce yapılan birçok çalışmayı destekleyerek ortodontik tedavinin dişlerin seviyelenme aşamasında ilk 4 ay boyunca klinik olarak daha etkili olmadığını göstermiştir.

Sonuç

- İlk dört aylık seviyelenme döneminde kullanılan KBB olan Speed braketleri ve konvansiyonel braket olan Obey I braketlerinde kullanılan 0,016 ve 0,018" çok sarımlı süperelastik NiTi Supercable ark teli ve tek sarımlı süperelastik konvansiyonel NiTi ark tellerinin kombinasyonlarının oluşturduğu tüm gruplarda, grup içi değerlendirmelerde, çapraşıklık indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur.

- Çalışma grupları arası değerlendirmede çapraşıklık indekslerinde meydana gelen değişimler incelendiğinde Obey I konvansiyonel braket ve tek sarımlı süperelastik konvansiyonel NiTi ark teli uygulandığı grupta diğer çalışma gruplarına göre çapraşıklık indekslerinde istatistiksel olarak daha fazla düşüş bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Harradine NWT. Current products and practices self-ligating brackets: where are we now? J Orthod 2003; 30:262-73.
2. Damon DH. The rationale, evolution and clinical application of the self-ligating bracket. Clin Orthod Res 1998; 1:52-61.
3. Harradine NW, Birmie DJ. The clinical use of Activa self-ligating brackets. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1996; 109:319-28.
4. Eberting JJ, Straja SR, Tuncay OC. Treatment time, outcome, and patient satisfaction comparisons of Damon and conventional brackets. Clin Orthod Res 2001; 4:228-34.
5. Harradine NW. Self-ligating brackets and treatment efficiency. Clin Orthod Res 2001; 4:220-7.

6. Miles PG. Self-ligating brackets in orthodontics: do they deliver what they claim? *AustDent J* 2009; 54:9-11.
7. Agarwal A, Agarwal DK, Bhattacharya P. Newer orthodontic wires: a resolution in orthodontics. *Orthodontic Cyber J* 2011; p. 1-17.
8. Berger J, Byloff FK, Waram T. Supercable and the SPEED system. *J Clin Orthod* 1998; 32(4): 246-53
9. Pandis N, Polychronopoulou A, Makou M, Eliades T. Mandibular dental arch changes associated with treatment of crowding using self-ligating and conventional brackets. *Eur J Orthod* 2010; 32:248-53.
10. Fleming PS, DiBiase AT, Sarri G, Lee RT. Comparison of mandibular arch changes during alignment and leveling with 2 preadjusted edgewise appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136:340-7
11. Fleming PS, DiBiase AT, Sarri G, Lee RT. Efficiency of mandibular arch alignment with 2 preadjusted edgewise appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135:597-602.
12. Fleming PS, DiBiase AT, Lee RT. Randomized clinical trial of orthodontic treatment efficiency with self-ligating and conventional fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 137:738-42.
13. Ong E, McCallum H, Griffin MP, Ho C. Efficiency of self-ligating vs conventionally ligated brackets during initial alignment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 138:138.e1-7.
14. Wahab RM, Idris H, Yacob H, Ariffin SH. Comparison of self- and conventional-ligating brackets in the alignment stage. *Eur J Orthod* 2012; 34:176-81.
15. Johansson K, Lundström F. Orthodontic treatment efficiency with self-ligating and conventional edgewise twin brackets: a prospective randomized clinical trial. *Angle Orthod* 2012; 82:929-34.
16. Biju Sebastian, Alignment efficiency of superelastic coaxial nickel-titanium vs superelastic single-stranded nickel-titanium in relieving mandibular anterior crowding. *The Angle Orthodontist* 2012; 82(4):703-8.
17. Berger J.L., Byloff F.K. The Clinical Efficiency of Self-Ligated Brackets *J. Clin. Orthod* 2001; 35(5):304-8.
18. Shivapuja P.K., Berger J.L. A comparative study of conventional ligation and self-ligation bracket systems. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop* 1994; 106(5):472-80.
19. Berger JL. The SPEED System: an overview of the appliance and clinical performance. *Semin Orthodontics* 2008; 14,1,8:54-63.
20. Tecco S, DiLorio D, Cordasco G, Verocci I, Festa F. An in vitro investigation of the influence of self-ligating brackets, low friction ligatures, and archwire on frictional resistance. *Eur J Orthod* 2007; 29:390-97.
21. Damon DH. The Damon low friction bracket: a biologically compatible straight-wire system. *J Clin Orthod* 1998; 32(11):670-81.
22. Damon DH. Treatment of face with biocompatible orthodontics. Graber TM, Vanarsdall RL, Wig KWL. *Orthodontics current principles and Techniques*. 4. basım, St Louis: Elsevier Mosby; 2005: 753-831.
23. Harradine NWT. Current products and practices self-ligating brackets: where are we now? *J Orthod* 2003; 30:262-73.
24. Woodside DG, Berger JL, Hanson GH. Self ligation orthodontics with the speed appliance. Vanarsdall RL, Wig KWL Graber TM. *Orthodontics Current Principles and Techniques*. St Louis : Elsevier Mosby, 2005.
25. Little RM. The irregularity index: a quantitative score of mandibular anterior alignment. *Am J Orthod* 1975; 68:554-63.
26. Leifert MF, Leifert MM, Efstratiadis SS, Cangialosi TJ. Comparison of space analysis evaluations with digital models and plaster dental casts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136(1):16.
27. Zilberman O, Huggare JA, Parikakis KA. Evaluation of the validity of tooth size and arch width measurements using conventional and three-dimensional virtual orthodontic models. *Angle Orthod* 2003; 73(3):301-6.
28. Miles PG, Weyant RJ, Rustveld L. A clinical trial of Damon 2 vs conventional twin brackets during initial alignment. *Angle Orthod* 2006; 76:480-5.
29. Pandis N, Polychronopoulou A, Eliades T. Self-ligating vs conventional brackets in the treatment of mandibular crowding: a prospective clinical trial of treatment duration and dental effects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 132:208-15.
30. Hamilton R, Goonewardene MS, Murray K. Comparison of active self-ligating brackets and conventional pre-adjusted brackets. *Aust Orthod J* 2008; 24:102-9.
31. Miles PG. SmartClip versus conventional twin brackets for initial alignment: is there a difference? *Aust Orthod J* 2005; 21:123-7.
32. Henao SP, Kusy RP. Frictional evaluations of dental typodont models using four selfligating designs and a conventional design. *Angle Orthod* 2004; 75:75-85.
33. Fleming PS, DiBiase AT, Sarri G, Lee RT. Efficiency of mandibular arch alignment with 2 preadjusted edgewise appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135:597-602.
34. Melo AC, Carneiro LO, Pontes LF, Cecim RL, de Mattos JN, Normando D. Factors related to orthodontic treatment time in adult patients. *Dental Press J Orthod* 2013; 18(5):59-63.
35. Jiang RP, Fu MK. Non-extraction treatment with self-ligating and conventional brackets. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2008; 43(8),459-63.
36. Vajaria R, BeGole E, Kusnoto B, Galang MT, Obrez A. Evaluation of incisor position and dental transverse dimensional changes using the Damon system. *Angle Orthod* 2011; 81(4):647-52.
37. Celikoglu M, Bayram M, Nur M, Kilkis D. Mandibular changes during initial alignment with Smartclip self-ligating and conventional brackets: A single-center prospective randomized controlled clinical trial *Korean J Orthod* 2015; 45(2): 89-94.
38. Scott P, DiBiase AT, Sherriff M, Cobourne MT. Alignment efficiency of Damon 3 selfligating and conventional orthodontic bracket systems: a randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008; 134:470.e1-470.e8.



Türk Dişhekimlerinin Endodontik Tedavi Prosedürlerindeki Yaklaşımlarının İncelenmesi Examination of Approaches of Turkish Dentists in Endodontic Treatment Procedures

Fatma Pertek Hatipoğlu¹, Ömer Hatipoğlu², Banu Arıcıoğlu¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye.

²Sütçü İmam Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı Türk diş hekimlerinin endodontik tedavi prosedürlerindeki yaklaşımlarını ve demografik özelliklerinin bu yaklaşımlardaki etkilerini incelemektir.

Materyal-Metot: Anket soruları çeşitli sosyal platformları üzerinden diş hekimlerine gönderilmiştir. İlk bölümde diş hekimlerinin demografik özellikleri sorulmuştur. İkinci bölümde kanal tedavisi, kanal yenileme, endikasyon, kök kanal alet kırığı, rubber dam, eğe, antibiyotik ve irrigasyon ajan kullanımı gibi birçok farklı konuda diş hekimlerine sorular sorulmuştur. İstatistiksel analiz için tanımlayıcı istatistikler, Pearson'ın χ^2 ve bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır.

Bulgular: Ankete 392 diş hekimi katılmıştır. Kanal tedavisi yapma açısından demografik özellikler arasında fark yokken ($p>0,05$), erkekler ve özel klinikte çalışanlar anlamlı miktarda daha fazla retreatment tedavisi yaptığını belirtmiştir ($p<0,05$). Özel kliniklerde çalışan katılımcılar kamudakilere göre daha fazla rubber dam kullandığını belirtirken ($p<0,05$), cinsiyet ve tecrübe açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Daha az deneyimli diş hekimleri kanal girişinde ilk olarak K tipi eğeyi anlamlı miktarda daha fazla tercih etmiştir ($p<0,05$). Alet kırığı olduğunda daha deneyimli diş hekimleri anlamlı miktarda daha fazla hastayı bilgilendirdiğini belirtmiştir ($p<0,05$), fakat diğer demografik özellikler açısından fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Kadın hekimler anlamlı miktarda daha fazla hastaları endodontiste sevk etme ihtiyacı duyduğunu belirtmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Türk diş hekimlerinin kanal tedavisine yaklaşımlarının diğer ülkelerdeki verilerle tutarlı olduğu görülmektedir. Alet kırığı vakalarında hastaların bilgilendirilmemesi ve çok az düzeyde rubber dam kullanılması en önemli eksikliklerdendir. Bilgi ve uygulamalardaki bir takım eksikliklerin giderilmesi için ise üniversitelerdeki eğitim düzeyi ve diş hekimlerinin kamudaki çalışma şartlarının daha fazla iyileştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Anket, Endodonti, Tedavi Prosedürleri.

Giriş

Modern hayatta sağlıktaki gelişmeler ile birlikte insan hayatı uzamaktadır ve bu beklenti doğrultusunda hastalar doğal dişlerinin olabildiğince ağızlarında kalmasını talep etmektedir

Abstract

Objective: The aim of this study was to examine the approaches of Turkish dentists in endodontic treatment procedures and the effects of demographic characteristics on these approaches.

Material-Method: Questionnaires were sent to dentists through various social platforms. In the first part, the demographic characteristics of dentists were asked. In the second part, questions were asked to dentists in many different subjects such as root canal treatment, root canal replacement, indication, root canal instrument fracture, rubber dam, file, antibiotic and irrigation agent use. Descriptive statistics, Pearson's χ^2 and independent sample t test were used for statistical analysis.

Results: 392 dentists participated in the survey. While there was no difference in demographic characteristics in terms of making canal treatment ($p>0.05$), males and workers in private clinics reported that they made significantly higher retreatment ($p<0.05$). While the participants working in private clinics stated that they used rubber dam more than the participants working in public ($p<0.05$), no significant difference was found in terms of gender and experience ($p>0.05$). Inexperienced dentists initially preferred the K-type file for canal entrance more than others ($p<0.05$). Experienced dentists preferred to inform patients about instrument fractures more than inexperienced did ($p<0.05$), but there was no difference in terms of other demographic characteristics ($p>0.05$). Female participants felt the need to refer patients to the endodontist much more than males did ($p<0.05$).

Conclusions: Turkish dentists' approach to root canal treatment seems to be consistent with data from other countries. The most important deficiencies are not informing the patients and using rubber dam at a very low level. In order to eliminate some deficiencies in knowledge and practices, the level of education in universities and the working conditions of dentists in the public should be further improved.

Keywords: Endodontics, Survey, Treatment Procedures.

(1). Endodontik tedavi için erken kaybını önlemek ve daha uzun süre ağızda kalmasını sağlamak için uygulanan, kök kanallarındaki mikroorganizmaları elimine ederek kök kanal patolojilerini iyileştiren bir tedavi yöntemidir (2). Her

ne kadar kök kanal tedavisi optimal şartlarda yapıldığında başarı şansı yüksek olsa da (3, 4), endodontik tedavinin uygulanabilirliği yeterli bir bilgi düzeyine, yeterli zamana ve teknolojik ekipmanlara bağlıdır.

Başarılı bir kök kanal tedavisi için yeterli miktarda biyomekanik preperasyon yapılmalı ve koronal sızdırmazlık sağlanmalıdır. Bunun için ise modern endodontide sürekli yeni alet, materyal ve teknikler gelişmekte ve diş hekimlerinin kullanımına sunulmaktadır (5). Fakat lisans eğitiminde endodontik tedavi üzerine eğitim alınsa da, diş hekimlerinin bu yeni teknik ve materyalleri endodontik tedavide kullanabilmeleri için lisans eğitimlerine ek olarak lisans sonrası eğitimlere devam ederek kendilerini geliştirmeleri gerekmektedir (6). Weiger ve ark. (7) ve Eriksen (8) endodontistlerin pratisyen diş hekimleri ile karşılaştırıldığında kök kanal tedavisi başarı oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye’de ise genellikle kanal tedavisi pratisyen diş hekimleri tarafından gerçekleştirilmektedir ve Unal ve ark. (9) 2012 yılında diş çekimi ve protetik tedavi gibi diş hekimliğinin diğer uygulamalarına kıyasla kanal tedavisinin daha az tercih edildiğini ifade etmektedir.

Türkiye’deki diş hekimlerinin endodonti uygulamalarındaki tercihleri ve bu tercihlerde demografik özelliklerin etkisini ölçen bazı çalışmalar yapılmıştır. Demir ve ark. (10) 2015 yılında Gaziantep bölgesinde kesitsel bir çalışma yapmıştır, Kaptan ve ark. (11) ve Unal ve ark. (9) ise Türk popülasyonu üzerinde 2012 yılında çalışma yapmışlardır. Hızlı değişen teknolojik akımlar ve uygulamalar yeni bir çalışmanın yapılma ihtiyacını beraberinde getirmiştir. Bu çalışmanın amacı Türk diş hekimlerinin endodontik tedavi prosedürlerindeki yaklaşımlarını ve demografik özelliklerinin bu yaklaşımlardaki etkilerini incelemektir.

Materyal-Metot

Etik kurul onayı Sütçü İmam Üniversitesi etik kurulu tarafından 21.08.2019 tarihinde verilmiştir (2019-255). Örneklem büyüklüğü Raosoft Web Survey Software programı kullanılarak (<http://www.raosoft.com/samplesize.html>) hesaplanmıştır. %95 güven aralığında, %5 alfa hata ile, 26674 popülasyonda (TUIK 2016 istatistik verilerine göre Türkiye’deki diş hekimi sayısı), 379 katılımcı gerektiği hesaplanmıştır (12). Anket soruları bir anket hizmeti sunan (Google formlar; https://www.google.com/intl/tr_tr/forms/about/) bir internet platformu üzerinden hazırlanmıştır. Oluşturulan forma ulaşmayı sağlayan link Ocak 2019 - Temmuz 2019 tarihleri arasında diş hekimlerinin yoğun olduğu çeşitli sosyal platformlarda paylaşılmıştır.

İlk bölümde diş hekimlerinin cinsiyet, tecrübe ve çalışma yeri gibi demografik özellikleri sorulmuştur. İkinci bölümde diş hekimlerinin hastaları endodonti uzmanına sevk etme ihtiyaç düzeyi, kök kanal tedavisi ve retreatment tedavisi yapıp yapmadıkları ve nedenleri, günde ortalama kaç hastaya kanal tedavisi yaptıkları, kök kanal tedavisi yapmaktaki motivasyon araçları, kök kanal tedavisi endikasyonunu nasıl tespit ettikleri, kök kanal tedavisi öncesi onam formu alıp almadıkları, anestezi de en zorlandıkları dişin hangisi olduğu, akut pulpal hastalıkla gelen hastalara yaklaşımları, kök kanal tedavisinde rubber dam kullanıp kullanmadıkları, giriş

kavitesi açtıklarında ilk tercih ettikleri eğenin hangisi olduğu, kök kanallarında çalışma boyutunun nasıl tespit ettikleri, kök kanal tedavisinde alet kırığında hastaya yaklaşımları katılımcılara sorulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada kullanılan anket soruları

1.	Cinsiyetiniz nedir?
a)	Erkek
b)	Kadın
2.	Ne kadar yıllık çalışma tecrübeniz var?
a)	<10 yıl
b)	>10 yıl
3.	Özelde mi yoksa bir kamu kurumunda mı çalışıyorsunuz?
a)	Özel
b)	Kamu
4.	Hastalarınızı endodonti uzmanına sevk etme ihtiyaç düzeyiniz ne kadardır? (0-5 arası skor verin)
5.	Kök kanal tedavisi yapmakta mısınız?
a)	Evet yapmaktayım
b)	Hayır yapmamaktayım, başka bir genel diş hekimine yönlendiririm
c)	Hayır yapmamaktayım, endodontiste yönlendiririm
d)	Hayır yapmamaktayım, dişi çekerim
e)	Hayır yapmamaktayım, bir şey yapmam
6.	Kök kanal tedavisi yapmıyorsanız en uygun sebep nedir? (Birden fazla şık işaretlenebilir)
a)	Teorik bilgi eksikliğinden kaynaklı
b)	Klinik deneyim eksikliğinden kaynaklı
c)	İlgili dişe ulaşım ve görüş zorluğundan kaynaklı
d)	Klinikte yeterli sarf malzeme ve ekipman olmaması
e)	Maddi getirisinin az olmasından
f)	Kanal tedavisi yapmaktan hoşlanmamaktan
g)	Yorucu olmasından
h)	Hastaların tedaviyi onaylamamasından
7.	Retreatment tedavisi yapmakta mısınız?
a)	Evet yapmaktayım
b)	Hayır yapmamaktayım, endodontiste yönlendiririm
c)	Hayır yapmamaktayım, başka bir genel diş hekimine yönlendiririm
d)	Hayır yapmamaktayım, dişi çekerim
e)	Hayır yapmamaktayım, birşey yapmam
8.	Retreatment tedavisi yapmıyorsanız en uygun sebep nedir? (Birden fazla şık işaretlenebilir)
a)	Klinik deneyim eksikliğinden kaynaklı
b)	Kişisel beceri eksikliğinden kaynaklı
c)	İlgili dişe ulaşım ve görüş zorluğundan kaynaklı
d)	Klinikte yeterli sarf malzeme ve ekipman olmaması
e)	Maddi getirisinin az olmasından
f)	Retreatment yapmaktan hoşlanmamaktan
g)	Yorucu olmasından
h)	Hastaların tedaviyi onaylamaması

9.	Günde ortalama kaç hastaya kanal tedavisi yapmaktasınız?
10.	Kök kanal tedavisi endikasyonunu genellikle nasıl tespit edersiniz?
a)	Sadece klinik muayene
b)	Sadece radyolojik inceleme
c)	Klinik muayene+panoramik radyografi
d)	Klinik muayene+periapikal radyografi
11.	Kök kanal tedavisine başlamadan önce onam formu alır mısınız?
a)	Evet
b)	Hayır
12.	Kök kanal tedavisi uygulamasında genellikle en zor anestezi sağladığımız dişler hangisidir? (birden fazla seçenek işaretlenebilir)
a)	Üst anterior
b)	Üst premolar
c)	Üst molar
d)	Alt anterior
e)	Alt premolar
f)	Alt molar
g)	Hiçbiri
13.	Akut pulpal / periapikal hastalıkla gelen hastaya genellikle yaklaşımınız nasıldır?
a)	Antibiyotik ve ağrı kesici reçete ederim
b)	Antibiyotik ve ağrı kesici reçete eder ve kanal tedavisi için randevu veririm
c)	Ektirpasyon yapar ve sistemik bulguları varsa antibiyotik ve ağrı kesici reçete ederim
d)	Direk endodonti uzmanına sevk ederim
14.	Kök kanal tedavisi uygulamasında rubber dam kullanır mısınız?
a)	Hiç kullanmam
b)	Bazen
c)	Her zaman
15.	Giriş kavitesi açtıktan sonra kök kanallarına giriş için öncelikle tercih ettiğiniz eğe hangisidir?
a)	H tipi eğe
b)	K tipi eğe
c)	Direkt rotary
d)	Diğer
16.	Kök kanal tedavisi uygularken tercih ettiğiniz irrigasyon solüsyonu aşağıdakilerden hangidir?(birden fazla seçenek işaretlenebilir)
a)	Serum fizyolojik
b)	Sodyum hipoklorit
c)	EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit)
d)	Klorheksidin
e)	Diğerleri
17.	Kök kanal tedavisi uygularken çalışma boyunu nasıl tespit edersiniz? (birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz?)
a)	Parmak hassasiyeti
b)	Panoramik film
c)	Periapikal film
d)	Apeks bulucu

18.	Kök kanal tedavisi sırasında alet kırığı meydana geldiğinde hastaya söyler misiniz?
a)	Evet
b)	Hayır
19.	Kök kanal tedavisi sırasında alet kırığı meydana geldiğinde ne yaparsınız?
a)	Dişi çekerim
b)	Kanal tedavisi tamamlayıp takip ederim
c)	Uzman diş hekimine yollarım

Veri analizi, SPSS 23.0 sürümü (SPSS Inc., Chicago, Il., ABD) için İstatistik Paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Pearson'ın χ^2 testi ile tanımlayıcı istatistikler, dişhekimlerinin demografik özellikleri ile retainer yaklaşımları arasındaki ilişkilerin tespiti için yapılmıştır. İkili değişkenlerin ortalamasını karşılaştırmak için ilk önce Kolmogrov-Simigrov testi verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır. Veriler normal dağılım gösterdiği için bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. Varyanslar arasındaki homojenite levenne testi ile ölçülmüştür. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Ankete %50,3 ü kadın %49,7'si erkek, % 71,9 u 10 yıldan daha az tecrübeye sahip; %28,1'i 10 yıldan daha çok tecrübeye sahip; %53,1'i özel kliniklerde %41,3 devlet hastanesinde çalışan olmak üzere 392 diş hekimi katılmıştır. Çalışmaya katılanların %5,6'sı ise şu an çalışmamaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya katılan Türk diş hekimlerinin (n=392) cinsiyet, tecrübe çalışma yerine göre dağılımı

Demografik özellikler	Faktörler	n	%
Cinsiyet	Erkek	195	49,7
	Kadın	197	50,3
Tecrübe	≤10 Yıl	282	71,9
	>10 Yıl	110	28,1
Çalışma yeri	Özel	208	53,1
	Devlet	162	41,3
	Çalışmıyor	22	5,6

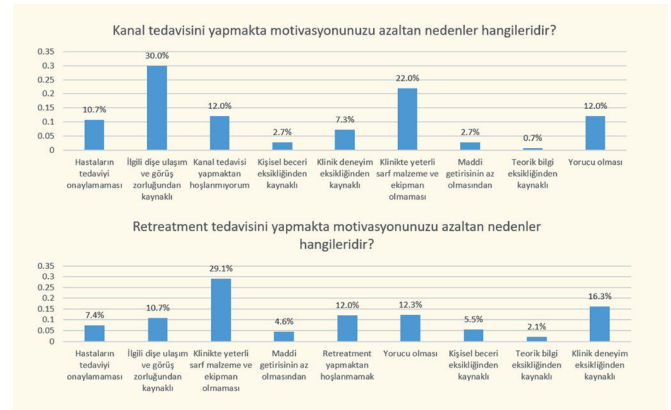
Ankette sorulan 'Kanal tedavisi yapmakta mısınız?' sorusuna büyük çoğunluk kanal tedavisi yaptığını belirtmesine karşılık verilen cevaplarda demografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Retreatment tedavisi uygulamasında cinsiyet ve çalışma yerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Erkek hekimlerin %74,4'ü, kadın hekimlerin ise %51,3'ü retreatment tedavisi yaptığını belirtirken, erkek hekimlerin %17,4'ü kadın hekimlerin ise %41,6'si ise retreatment tedavilerinde hastaları endodontiste sevk ettiklerini belirtmiştir. Özel klinikte çalışan hekimlerin %85,1'i, kamuda çalışan hekimlerin %34,6'sı retreatment tedavisi yaptığını belirtirken özel klinikteki hekimlerin %10,6'sı, kamudaki hekimlerin %53,7'si retreatment vakalarını endodontiste yönlendirdiklerini belirtmiştir. Kök kanal tedavisi endikasyonu konulması açısından demografik özellikler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$), en çok tercih edilen yöntem

kllinik muayene ve periapikal radyograf alınarak tanı konması olmuştur, sadece radyolojik muayene ile tanı ise hiçbir hekim tarafından tercih edilmemiştir. Kadın hekimlerin %58,4'ü, erkek hekimlerin %40,5'i ve kamuda çalışan hekimlerin %58'i, özelde çalışan hekimlerin %40,4'ü ise hastalardan onam formu aldığını belirtmiştir. Onam formu alma açısından cinsiyet ve çalışma yeri açısından anlamlı fark olmasına rağmen ($p < 0,05$), tecrübe açısından fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Akut pulpal/periapikal hastalıkla gelen hastaya yaklaşımda çalışma yeri açısından anlamlı fark varken ($p < 0,05$) cinsiyet ve tecrübe açısından fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Özel kurumlarda çalışan hekimlerin %86,6'sı ve kamuda çalışan hekimlerin ise %63,7'si akut pulpal/periapikal hastalıkla gelen hastaya genellikle ekstirpasyon yapıp ve sistemik bulgular varsa antibiyotik ve ağrı kesici reçete etmeyi tercih etmiştir. Hekimlerin rubber dam kullanma açısından çalışma yeri açısından anlamlı farklılık varken ($p < 0,05$) cinsiyet ve tecrübe açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Özel kliniklerde çalışan hekimlerin %86,6'sı kamuda çalışanların ise %65,4'ü hiç rubber dam kullanmadığını belirtmiştir. Giriş kavitesi açtıktan sonra kök kanallarına giriş için öncelikle K tipi eğenin tercih edildiği belirtilmiştir, ilk tercih edilen eğenin tecrübeye ve çalışma yerine göre anlamlı şekilde farklılık gösterdiği ($p < 0,05$), cinsiyete göre ise anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ($p > 0,05$). 10 yıldan az tecrübesi olanların %69,1'i, 10 yıldan fazla tecrübesi olanların ise %46,4'ü direk kanal girişinde K tipi eğe tercih ettiğini belirtmiştir. Tedavi sırasında alet kırığı meydana geldiğinde hastaya söylenmesi açısından cinsiyet ve çalışma yeri açısından fark görülmezken ($p > 0,05$), tecrübe açısından fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak alet kırığı meydana geldiğinde demografik herhangi bir özellik fark etmeksizin hekimlerin çoğunun kanal tedavisini tamamlayıp takip etmeyi tercih ettiği görülmüştür (Tablo 3).

Hekimlerin genel olarak hastaları endodontiste sevk etme ihtiyaç düzeyi 0-5 skor üzerinden ortalama $1,36 \pm 1,24$ 'dir. Kadın hekimlerin erkek hekimlere göre hastaları endodontiste yönlendirme ihtiyacı arasındaki fark $0,66 \pm 0,24$ bulundu ve bu fark anlamlıydı ($p < 0,001$). Devlet hastanelerinde çalışan hekimlerin özelde çalışan hekimlere göre hastaları endodontiste yönlendirme ihtiyacı arasında $0,92 \pm 0,24$ fark bulundu ve

bu fark da anlamlıydı ($p < 0,001$). Fakat tecrübeler arasında endodontiste sevk etme ihtiyacı açısından bir fark bulunmadı ($p = 0,598$). Hekimlerin genel olarak bir günde yaptıkları kanal tedavisi sayısı ortalama $3,25 \pm 2,71$ olarak bulundu. Bir günde yapılan kanal tedavisi sayısında cinsiyet veya tecrübe açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen ($p > 0,05$) devlette çalışan hekimlerin özelde çalışanlara göre $1,32 \pm 0,55$ daha fazla kanal tedavisi yaptığı görülmüştür ($p < 0,001$) (Tablo 4).

Hekimler kanal tedavisi uygularken motivasyonlarını %30 oranıyla en çok düşüren faktörün ilgili dişe ulaşım ve görüş zorluğu olduğu, en az düşüren faktörün ise % 0,7 oranıyla teorik bilgi eksikliği olduğu bulunmuştur. Retreatment tedavisi uygulamasında motivasyonu en çok düşüren faktörün %29,1 oranıyla kliniklerde yeterli sarf malzeme ve ekipman olmaması, en az düşüren faktörün %2,1 oranıyla teorik bilgi eksikliği olduğu bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Kanal tedavisi ve retreatment tedavilerindeki motivasyonu azaltan nedenler hangileridir? İstatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir.

Hekimler kök kanal tedavisi uygulamasında genellikle anestezinin en zor sağlandığı dişlerin %58,2 oranıyla alt molar dişler olduğunu, en kolay sağlandığı dişlerin ise %0,4 oranıyla üst premolar dişler olduğunu belirtmişlerdir. Hekimler çalışma boyu tespitinde ilk tercihlerinin %43,5 oranıyla apeks bulucular olduğu, son tercihlerinin ise %4,7 oranıyla panoramik radyograflar olduğunu belirtmişlerdir. Hekimler kanal tedavisi

Tablo 4. Skolama yapılan soruların demografik özelliklere göre karşılaştırılması (Bağımsız örneklem t testi, Ortalama değerleri, p-value)

Demografik Özellikler	Skorlanan faktörler	Ort. Değer±SS (Faktör 1)	Ort. Değer±SS (Faktör 2)	Ort. arası fark±SS	Ort. Değer±SS (Total)	P-Value
Erkek / Kadın	Endodontiste sevk etme ihtiyacı (0-5 Skor)	1,03±1,08	1,69±1,31	-0,66±0,24	1,36±1,24	<0,001*
	Günde kaç kanal tedavisi yapıyorsunuz?	3,32±3,12	3,17±2,24	0,16±0,24	3,25±2,71	0,570
<10 Yıl / >10 Yıl	Endodontiste sevk etme ihtiyacı (0-5 Skor)	1,38±1,19	1,31±1,38	0,07±0,27	1,36±1,24	0,598
	Günde kaç kanal tedavisi yapıyorsunuz?	3,35±2,95	2,99±1,95	0,36±0,60	3,25±2,71	0,238
Devlet hastaneleri / Özel klinikler	Endodontiste sevk etme ihtiyacı (0-5 Skor)	1,85±1,20	0,92±1,09	0,92±0,24	1,36±1,24	<0,001*
	Günde kaç kanal tedavisi yapıyorsunuz?	4,07±2,95	2,75±2,43	1,32±0,55	3,25±2,71	<0,001*

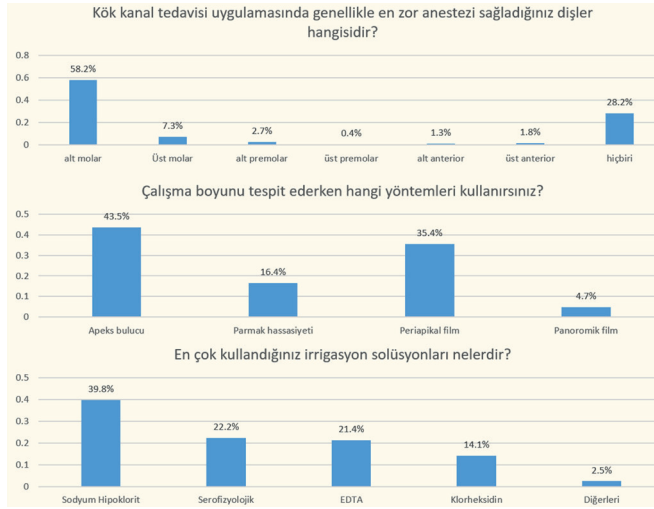
*Anlamlılık P<0,05

Tablo 3. Kanal tedavisine yaklaşım ile ilgili sorulara verilen kategorik cevapların demografik özelliklere göre karşılaştırılması (Pearson's χ^2 tests)

Sorular	Cevaplar	Cinsiyet		P-value	Tecrübe		P-value	Çalışma Yeri		P-value
		Erkek	Kadın		<10 Yıl	>10 Yıl		Devlet Hastaneleri	Özel Klinikler	
Kanal tedavisi yapmakta mısınız?	Evet Yapmaktayım	%95,4	%97,5		%96,5	%96,4		%95,7	%97,6	
	Hayır, başka bir genel diş hekimine yönlendiririm	%0,5	%0,0		%0,0	%0,9		%0,6	%0,0	
	Hayır, bir şey yapmam	%0,5	%0,5	0,526	%0,7	%0,0	0,373	%0,6	%0,0	0,258
	Hayır, dişi çekerim	%1,0	%0,0		%0,7	%0,0		%1,2	%0,0	
	Hayır, endodontiste yönlendiririm	%2,6	%2,0		%2,1	%2,7		%1,9	%2,4	
Retreatment tedavisi yapmakta mısınız?	Evet Yapmaktayım	%74,4	%51,3		%64,2	%59,1		%34,6	%85,1	
	Hayır, başka bir genel diş hekimine yönlendiririm	%3,1	%1,0		%2,8	%0,0		%2,5	%1,9	
	Hayır, bir şey yapmam	%1,0	%1,5	<0,001*	%1,1	%1,8	0,279	%2,5	%0,0	<0,001*
	Hayır, dişi çekerim	%4,1	%4,6		%3,9	%5,5		%6,8	%2,4	
	Hayır, endodontiste yönlendiririm	%17,4	%41,6		%28,0	%33,6		%53,7	%10,6	
Kök kanal tedavisi endikasyonunu nasıl tespit edersiniz?	Klinik muayene+Panoramik radyografi	%36,9	%33,5		%35,5	%34,5		%32,1	%38,9	
	Klinik muayene+Periapikal radyografi	%60,0	%63,5	0,773	%61,7	%61,8	0,912	%64,8	%57,7	0,374
	Sadece klinik muayene	%3,1	%3,0		%2,8	%3,6		%3,1	%3,4	
	Sadece radyografik muayene	%0,0	%0,0		%0,0	%0,0		%0,0	%0,0	
Hastalardan onam formu alıyor musunuz?	Evet alıyorum	%40,5	%58,4	<0,001*	%47,5	%54,5	0,211	%58,0	%40,4	0,001*
	Hayır almıyorum	%59,5	%41,6		%52,5	%45,5		%42,0	%59,6	
Akut pulpal / periapikal hastalıkla gelen hastaya genellikle yaklaşımınız nasıldır?	Antibiyotik ve ağrı kesici reçete eder ve kanal tedavisi için randevu veririm	%15,3	%23,4		%17,9	%23,6		%31,2	%10,4	
	Sadece antibiyotik ve ağrı kesici reçete ederim	%2,7	%2,5	0,270	%2,2	%3,8	0,061	%3,8	%2,0	<0,001*
	Direk uzman diş hekimine sevk ederim	%1,1	%1,0		%0,4	%2,8		%1,3	%1,0	
	Ekstirpasyon yapar ve sistemik bulgular varsa antibiyotik ve ağrı kesici reçete eder	%80,9	%73,1		%79,6	%69,8		%63,7	%86,6	
Kanal tedavisi yaparken rubberdam kullanıyor musunuz?	Her zaman kullanırım	%3,1	%3,0		%3,5	%1,8		%0,6	%3,8	
	Hiç kullanmam	%71,8	%75,1	0,740	%70,9	%80,0	0,175	%87,7	%65,4	<0,001*
	Bazen kullanırım	%25,1	%21,8		%25,5	%18,2		%11,7	%30,8	
Giriş kavitesi açtıktan sonra kök kanallarına giriş için öncelikle tercih ettiğiniz ege hangisidir?	K tipi	%63,1	%62,4		%69,1	%46,4		%56,2	%65,9	
	H tipi	%25,6	%28,9	0,259	%23,0	%38,2	<0,001*	%29,0	%26,9	0,003*
	Döner alet (Rotary)	%8,2	%8,1		%6,7	%11,8		%14,2	%4,3	
	Diğer	%3,1	%0,5		%1,1	%3,6		%0,6	%2,9	
Alet kırığı olduğunda hastayı bilgilendir misiniz?	Evet	%55,4	%58,7	0,520	%52,5	%68,8	0,004*	%54,7	%57,5	0,587
	Hayır	%44,6	%41,3		%47,5	%31,2		%45,3	%42,5	
Alet kırığı olduğunda ne yaparsınız?	Dişi çekerim	%1,0	%1,0		%1,4	%0,0		%1,9	%0,5	
	Kanal tedavisini tamamlayıp takip ederim	%96,9	%95,4	0,672	%95,4	%98,2	0,341	%96,3	%96,6	0,371
	Uzman diş hekimine yönlendiririm	%2,1	%3,6		%3,2	%1,8		%1,9	%2,9	

*Anlamlılık P<0,05

sırasında irrigasyon ajanı olarak %39,8 oranıyla en fazla sodyum hipokloriti kullandıklarını belirtmişlerdir (Şekil 2).



Şekil 2. Anestezi, çalışma boyu ve irrigasyonla alakalı sorulardaki cevapların tanımlayıcı istatistiklikleri

Tartışma

Gün geçtikçe insanların diş sağlığına verdikleri önem artmakta ve hekimlerin koruyucu tedavilerle dişleri daha çok ağızda tutma eğilimleri artmaktadır. Türkiye’de genel diş hekimleri diş hekimliği hizmetinin büyük kısmını gerçekleştirmekte özellikle de endodonti uzmanı sayısının yetersiz olması sebebi ile kök kanal tedavileri kamu ya da özel sektörde çalışan genel diş hekimleri tarafından yapılmaktadır (9). Türkiye’de 2012 yılındaki yapılan bir çalışmada diş hekimlerinin endodontik tedavi yapma oranının %98,3 olarak (11), 2019 yılındaki başka bir çalışmada ise bu oran %97,20 olarak bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada bir ayda ortalama olarak tedavi ettiği vaka sayısı 20’den fazla olan diş hekimlerinin oranı %32,59 olarak bulunmuştur (13). Şam’daki diş hekimlerin kanal tedavisi yapma oranı ise %74,5 oranında bulunmuştur (14). 2015 yılında Suudi Arabistan’da gerçekleştirilen bir çalışmada ise genel diş hekimlerinin bir haftada 21 veya daha fazla kök kanal tedavisi gerçekleştirdiği ve haftada en az 5 kök kanal tedavisini gerçekleştirenlerin oranının % 3 olduğu belirtilmiştir (15). Çalışmamızda diş hekimlerinin endodontik tedavi gerçekleştirme oranı %96,45 ve bir günde ortalama olarak tedavi edilen vaka sayısı 3,25 adet olarak bulunmuştur. Bu oranlar daha önce Türkiye’de yapılan çalışmalarla tutarlıdır (9, 11). Kamuda çalışan hekimlerin bir günde yaptıkları kanal tedavisi sayısı, özel kliniklerde çalışan hekimlerin bir günde yaptıkları kanal tedavisi sayısına göre anlamlı şekilde daha çok bulunmuştur. Bunun olası nedenlerinden biri hastaların kamu hastanelerinden aldıkları tedavinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanması ve kendilerine ekstra bir maliyet çıkarılmaması olabilir. Çalışmamızda tecrübe ile endodontik tedavi yapma oranı arasında bir ilişki bulunmamışken, 2012 yılında Türkiye genelinde yapılan bir anket çalışmasında çalışmamızın aksine 5 yıl ve daha az pratik deneyime sahip hekimlerin daha fazla endodontik

tedavi yaptıkları belirtilmiştir (11). Bu farklılığın muhtemel sebebi zamanla teknolojinin gelişmesiyle hekimlerin bilgiye daha kolay ulaşabilmesi, hekimlerin bilgi birikimlerini geliştirip çekim ve protetik tedavi yerine endodontik tedaviyi tercih etmeleri olabilir.

Diş hekimliği fiziksel ve mental olarak titiz bir çalışmayı gerektirdiği için belirli bir süre sonunda diş hekimlerinde sağlık problemleri ortaya çıkabilir (16). Bu da hekimlerin tedavi süresinin ortalama bir saat süren kanal tedavisini uygulamaktan uzaklaşmasına neden olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda son 12 ay içinde diş hekimlerinin %82’sinin, son bir haftada %50’sinin kas iskelet sistemi ağrısı yaşadıkları (16), Ankara’daki Ağız Diş Sağlığı Merkezlerinde çalışan diş hekimlerinin son 12 ayda %97,7, son bir ayda %94,4 ve anketin yapıldığı gün %64,3 oranında kas iskelet sistemine ilişkin ağrılarının olduğu saptanmıştır (17). Bu veriler çalışmamızdaki kanal tedavisi ve retreatment tedavilerini uygulamakta en çok motivasyonu azaltan neden olarak belirtilen ilgili dişe ulaşım ve görüş güçlüğünün altındaki esas neden hakkında fikir verebilir. Diş hekimlerin zamanla meslek hastalıklarından muzdarip olup her pozisyonda uygun çalışmamaları ve özellikle üst molar dişlerde uygun görüş alanı ve erişebilirlik sağlayamamaları bu tür vakalarda diş hekimlerinin endodontik tedaviyi daha az tercih etmesine neden olabilmektedir. Diş hekimlerinin bu tür problemlerin üstesinden gelebilmek için geliştirilmiş görüş araçlarından faydalanmaları tavsiye edilmektedir. Bu görüş araçlarından biri olan operasyon mikroskopları operasyon alanını daha detaylı ve kaliteli görmek noktasında yardımcı olarak görüntü ve tedavi kalitesini artırılabilir ve diş hekimlerine ergonomik faydalar sağlayabilmektedir (18).

Hollanda’lı genel diş hekimleri zor endodontik tedavi vakaların %93’ünü uzmanlara gönderme gereği duyduğunu belirtmiştir. Yönlendiren hastaların esas nedeninin kök kanal tıkanıklığı (obliterasyon, kalsifikasyon ve kırık aletler) olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca genel diş hekimlerinin %37’si zor vakalarda % 54’ü ise çok zor vakalarda uzmanlara yönlendirmenin gerekli olduğunu düşünmüştür (19). İngiltere’de retreatment (20), Avustralya’da teşhis ve tanısı konulamayan (21), Amerika’da retrofil (22), İskoçya’da ise perforasyon vakalarının (23) genel dişhekimlerinin hastaları en fazla endodontiste yönlendirdiği vakalar olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda genel diş hekimlerinin %29,5’inin retreatment, %2,85’inin alet kırığı, %2,3’ünün kanal tedavisi, %1,05’inin ise akut pulpal/ periapikal hastalık vakalarında hastaları endodontiste yönlendirdiği belirtilmiştir. Genel olarak ise genel diş hekimlerin endodontistlere sevk etme ihtiyaç düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür.

Kökkanal tedavisinin başarısız olması halinde kanal tedavisinin yenilenmesi ile birçok dişin iyileşebileceği bilinmektedir. Çalışmamızdaki diş hekimlerin çoğunun retreatment tedavisini yaptığı veya endodontiste yönlendirdiği görülmüştür. Çok az bir kısmı ise herhangi bir hekime yönlendirmek dahil hiçbir şey yapmadan hastayı tedavi etmediği veya dişi çekmeyi tercih ettiğini belirtmiştir. Demir ve ark. (10)’nın Gaziantep

bölgesinde yaptıkları çalışmada da çalışmamızla paralel olarak diş hekimlerinin büyük bir çoğunluğunun retreatment tedavisini yaptıkları bulunmuştur. Özel kliniklerde çalışan diş hekimleri kamuda çalışan diş hekimlerine göre çok daha fazla retreatment tedavisini gerçekleştirdiğini belirtmiştir. Bunun muhtemel sebebi hastayı başka hekime yönlendirip ekonomik kazanç kaybını engellemek olabilir. Çalışmamızda ayrıca erkek diş hekimlerinin retreatment tedavisi yapma oranı kadın diş hekimlerine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Kadın diş hekimlerinin erkek diş hekimlerine göre daha az riskli tedavileri uygulamayı tercih ettikleri bildirilmiştir (24). Çalışmamızda hekim tecrübesi ile kanal tedavisinin yenilenmesi kararı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç Demir ve ark. (10)'ın çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Kök kanal tedavisi uygulamalarında, normal rutin tedavi sırasında bile, tedavi prosedürünün hemen hemen her aşamasında kanalda alet kırığı meydana gelebilir. Kırık alet bulunan dişlerin prognozu dişin vital veya devital olmasına, semptomatik veya asemptomatik olmasına, periapikal patoloji bulunup bulunmamasına bağlı olarak değişebilir (25). Genelde kırılmış aletlerin çıkarılması zor bir işlemdir. Kırık aleti çıkarmaya çalışmak; basamak oluşumu, aşırı genişletmeye bağlı kanal perforasyonu ve kök kanalının taşmasına neden olabilmektedir (26). Periapikal bir lezyonun olmadığı dişte ise alet kırığının başarı üzerinde bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (27). Enfekte pulpal dişlerde kırık parçanın çıkartılmasının tedavi başarısını olumlu etkilediği fikri yaygın olmasına rağmen, istatistiksel olarak belirgin bir farklılık bulunamamıştır (28). Bu verilerin ışığında alet kırığı meydana gelen durumlarda tedavinin tamamlanması ve hasta takibinin yapılması tavsiye edilmektedir. Çalışmamızda diş hekimlerinin %96,9'unun alet kırığı meydana geldiğinde kanal tedavisine devam edip tedaviyi tamamlaması ve takip etmeyi tercih etmesinin güncel protokoller ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Bazı tedaviler sonrasında hasta ile diş hekimi arasındaki ilişkilerde problemler ortaya çıkabilir (29). En dikkatli ve yetenekli diş hekimleri bile kök kanal tedavisi sırasında endodontik bir aleti kök kanalında kırabilir, böyle bir durumda hasta kaza anında uyarılmalı, gerçek durum ve dişin prognozu hakkında titizlikle bilgilendirilmelidir (30). Diş hekimleri, diş hekimlerinin yasal ilkelerine uygun olarak çalışmalı ve ağız ve diş sağlığı hizmeti gereken hastalar ile sağlam bir ilişki kurmak için her zaman etik davranmalıdır. Tedavi sırasında bir kaza olduğunda, diş etiği her durumda vaka yönetimine rehberlik etmelidir (29). Alet kırılması meydana geldiğinde diş hekimi hastaya karşı dürüst olmalı ve bir kök kanalında kırılmış bir ege parçasının tedavi başarısızlığında tek başına bir etken olmadığı farkında olmalıdır. Amerikan Endodontistler Birliği üyelik kurulundaki endodontistlere yapılan ankette %95,3'ünün kanalda alet kırığı meydana geldiğinde hastayı bilgilendirdiği, %78,8'inin ise alet çıkarılmasının mümkün olmadığı durumlarda bilgilendirme yaptığı belirtilmiştir (31). Brezilya'da diş hekimlerinin %53'ünün hastayı kaza hakkında bilgilendirdiklerini, %46'sının ise problemi hastaya söylemeden çözme denediğini belirtmiştir (29).

Çalışmamızda ise diş hekimlerinin %42,65'i kanalda alet kırıldığında hastayı bilgilendirmemektedir. Önerilen etik davranış ise hastayı endodontik tedavi sırasında meydana gelen alet kırılması veya meydana gelen herhangi bir kaza hakkında bilgilendirmektir (30).

Rubber dam izolasyonu endodontik tedavilerde bir standart olarak kabul edilmektedir (32). 1975 yılında İngiltere'deki genel diş hekimlerinin %5,3'ünün endodontik prosedürler için her zaman veya sıklıkla rubber dam kullandığını ortaya koymaktadır (32), 1990 yılına kadar bu oran %18,3'e yükselmiştir (33). Danimarka'daki genel diş hekimlerinin yaklaşık %30'u sıklıkla rubber dam kullandığı (34), İskoç ve İngiliz diş hekimlerinin %19-25'inin düzenli olarak rubber dam kullandığı (23, 35), 2014 yılında Amerika'daki diş hekimlerinin %60'mın rubber dam kullandığı belirtilmiştir (36). Şam'daki diş hekimlerinin %6,9'unun (14), Güney Afrika'da %37'sinin (37), Suudi Arabistan'da %56,3'ünün (38), Brezilya'daki endodontislerin %99'unun (39), Malezya'daki genel diş hekimlerinin %20'sinin (40) düzenli olarak rubber dam kullandığı belirtilmiştir. 2019 yılında Türkiye'deki diş hekimlerinin %81,15'i hiçbir zaman rubber dam kullanmadığı, %13,74'ünün ara sıra, %4,47'sinin genellikle, %0,64'ünün her zaman rubber dam kullandığı belirtilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise hekimlerin %73,45'i hiçbir zaman kullanmadığı, %3'ü her zaman kullandığı, %23,45'i ise bazen kullandığını ifade etmiştir. 2011 yılında sadece restoratif diş tedavisi ve endodonti dallarındaki öğretim elemanlarına sorularak yapılan bir çalışmada ise öğretim elemanlarının %18'inin hiçbir zaman rubber dam kullanmadığı belirtilmiştir (41). Rubber dam kullanım sıklığının ülkemizde bu denli düşük olması endodontik tedavilerin prognozu açısından endişe vericidir.

Kök kanal sisteminin tam olarak debridmanı sadece mekanik yollarla gerçekleştirilemez. Bu nedenle, bir antimikrobiyal irrigant kullanımı şiddetle tavsiye edilir (42). Otoriteler, kök kanallarını dezenfekte etme ve organik kalıntıları çözme kabiliyetine sahip bir irrigant kullanılmasını önermektedir (43). Sodyum Hipoklorit (NaOCl), rezidüel pulpa dokusunu çözme kabiliyetine sahip en çok önerilen irriganlardan biridir (44). Birçok çalışma, NaOCl'nin en sık tercih edilen irrigasyon solüsyonu olduğunu göstermektedir (9, 11, 45, 46). Pakistan'da %65,3 (47), Suudi Arabistan'da %94,8 (48), Suriye'de %99,5 (14), Güney Afrika'da %89 (37), Malezyada %58,1 (40) ile NaOCl en fazla kullanılan ajan olarak belirtilmiştir. Sadece İran'da yapılan bir çalışmada normal salin %61,8 ile daha fazla tercih edilmiştir (49). Daha önce Türkiye'de yapılan bir çalışmada da NaOCl %91,05 ile en fazla kullanılan ajan olarak belirtilmiştir (13). Çalışmamızda da NaOCl'nin en fazla kullanılan ajan olduğunun belirtilmesi genel verilerle tutarlılık göstermektedir.

Antibiyotik direnci gittikçe artan bir endişe kaynağı olduğu için, diş hekimlerinin etkili antibiyotik yönetimindeki rolleri konusunda dikkatli olmaları gerekir (50). İngilterede; 2001 yılında acil bir diş kliniğinde antibiyotik reçete yazma alışkanlıkları konusunda yapılan bir araştırmada pulpitis tanısı alan hastaların %74'üne herhangi bir aktif tedavi yapılmadan antibiyotik reçetesi verildiğini tespit etmişlerdir

(51), yine 2008 yılındaki benzer bir araştırmada acil durum kliniğine diş tedavisi ile başvuran hastaların % 50'sinden fazlasının, ağrılarının etiyojisine yönelik girişimsel bir işlem yapılmadan tek başına antibiyotik reçete edilerek tedavi edildiği bildirilmiştir (52). Suudi Arabistan'daki diş hekimlerinin %39,3'ünün hiçbir zaman rutin olarak antibiyotik vermediği, %3'ünün ise rutin olarak antibiyotik yazdığı ifade edilmiştir (48). Kanada'da dental reçete 1996'dan 2013'e kadar %62,2 artmıştır (53). 2013 yılında Hindistan'da diş hekimlerinin %68,5'inin (54), 2008'de Birleşik Krallık'daki diş hekimlerinin %40'ının (55), 2015'de Pakistan'da diş hekimlerinin %40'ının (47) rutin olarak antibiyotik reçete ettiği ifade edilmiştir. 2009 yılında Belçika'da yapılan bir çalışmada ise antibiyotiklerin diş hekimleri tarafından nüfusun sadece % 4,2'sine reçete edildiği belirtilmiştir (56). Bizim çalışmamızda ise rutin antibiyotik reçete etme oranı %22 olarak tespit edilmiştir. Kamu kurumlarıyla özel kliniktekinin oranları arasında ise ciddi bir fark olduğu görülmüştür. Bunun olası nedeni kamu kurumlarının hasta yoğunluğunun daha fazla olması olabilir. Son yıllarda akılcı ilaç kullanımıyla ilgili ülkemizde hekimlere yönelik kongreler yapılmaktadır. Zamanla diş hekimlerinin reçete etme oranlarının düşmesi ve antibiyotik direncinin oluşmasının önlenmesi umut edilmektedir.

Endodontik tedavide başarılı sonuç, esas olarak uygun bir çalışma boyu tespitine bağlıdır ve kritik öneme sahiptir (57). Modern endodontide, parmak duyarlılığının tek başına kullanılması tavsiye edilmez, çünkü eğer sıkışarak kısa kalabilir veya apikal foramenden çıkabilir. Çalışma boyutu tespitinde geleneksel radyografi Amerika'da %52,5 (58), İran'da %62,8 (49), Suudi Arabistan'da %40,7 (48) ve Malezya'da %77,5 (40) ile en fazla tercih edilen tespit yöntemi olarak ifade edilmiştir. Suriye'deki diş hekimleri ise çalışma boyu tespitinde %68,6 gibi büyük bir oranda parmak hassasiyetini tercih etmektedir (14). Brezilya'daki bir çalışmada endodontislerin %94'ünün elektronik apeks bulucu kullandığı belirtilmiştir (39). Türkiye'de 2015 yılında yapılan bir çalışmada diş hekimlerinin %42 gibi yüksek bir oranda parmak duyarlılığına güvendikleri belirtilmiştir (10). 2019 yılındaki diğer bir çalışmada ise diş hekimlerinin %47,92 gibi bir oranla çalışma boyu tespitinde geleneksel radyografi ve elektronik apeks bulucuyu beraber kullandığı bulunmuştur (13). Çalışmamızda diş hekimlerinin %43,5'inin elektronik apeks bulucuyu, %35,4'ü geleneksel radyografileri, %16,4'ünün ise parmak hassasiyetini tespit yöntemi olarak daha fazla tercih ettiği bulunmuştur. Bu sonuçlar önceki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Radyografik metot sıklıkla kullanılsa da, tahmine dayalı olması ve zigomatik ark, maksiller sinüs gibi anatomik oluşumlar tarafından perdelemesi bu yöntemle kanal boyu tespitini güçleştirmektedir (10, 59, 60). Çalışma uzunluğunun belirlenmesinde elektronik apeks bulucu kullanımı çoğunlukla sağlıklı kabul edilmektedir, fakat tespitini radyografik olarak desteklenmesi tavsiye edilmektedir (43).

Onam formunun amacı, hekimin hastanın sağlık durumunu, konulan tanıyı, önerilen tedavi yönteminin türünü, başarı şansı ve süresini, tedavi yönteminin hastanın sağlığı için

taşıdığı riskleri, verilen ilaçların kullanılmasını ve olası yan etkilerini, hastanın önerilen tedaviyi kabul etmemesi durumunda hastalığın yaratacağı sonuçlarını hastasına bilgilendirmek, ayrıca olası tedavi seçenekleri ve riskleri konularında aydınlatmak ve hastanın rızasını almaktır. İdeal bir tedavi planlaması sonrası tedaviye başlamadan önce bu bilgilerin okunarak imza altına alınması gerekir. 2013 yılında Bulgaristan'daki diş hekimlerinin %54'ünün (61), 2015 yılında Suudi Arabistan'daki genel diş hekimlerin % 43'ünün onam formu aldığı ifade edilmiştir (48). Ülkemizde aydınlatılmış onam sürecinin yasal bağlamına ilişkin hukuki metinler incelendiğinde en eski düzenlemenin 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarz-ı İcrasına Dair Kanun (1928) olduğu görülmektedir. 1998 yılındaki Sağlık Bakanlığı Hasta Hakları Yönetmeliği'ndeki Madde 15; "Sağlık Durumu ile İlgili Bilgi Alma Hakkı"na yönelik olarak hastanın uygulanacak tıbbi işlem ve müdahale yöntemleri, hastalığın seyri ve sonuçları hakkındaki sözlü ve yazılı bilgi isteme hakkını; kendisinin buna yeterliği yoksa bir başkasını yetkilendirmeyi tanımlamaktadır. Onam formu ile ilgili kanunlar eskilere dayansa da onam formu alınması son yıllarda artmış bulunmaktadır. Bunun olası nedeni son yıllarda tıbbi davaların artması ve hekimlerin kanunlar karşısında yazılı olarak hastanın isteği ile tedavi yaptığının yasal belgelerini bulundurmamak istemesi olabilir.

Nikel Titanyum (NiTi) enstrümanlarının kullanımı endodontiyi daha az yorucu, daha verimli ve etkin hale getirmektedir (62). NiTi döner eği sistemlerinin sağladığı avantajlar sebebiyle ülkemizde diş hekimleri tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Her bir aleti uygun aşamalarda kullanılması tedavinin başarısı için olmazsa olmazdır. Döner eğeleri ile kanala girilmeden önce, #15 veya #20 boyutunda K tipi eğelerle kök kanalı açıklığının oluşturulması önerilmektedir (63). Çalışmamızda hekimlerin %62,75'i ilk enstrüman olarak K tipi eğeyi tercih etmektedir. Giriş kavitesi açtıktan sonra kök kanallarına giriş için öncelikle K tipi eğenin meslekte daha yeni olan diş hekimlerinde daha çok tercih edilmesinin nedeninin yeni mezun olan diş hekimlerinin fakültelerde yeni teknik ve materyaller konusunda daha fazla bilgi alması olduğu düşünülebilir. Diş hekimleri, lisans eğitimleri sırasında güncel bilgilere ulaşabilmektedirler fakat mezuniyet sonrasında bu gelişmeleri takip etmek, ancak diş hekimlerinin kendi ilgi ve çabaları ile gerçekleşmektedir. Kök kanal tedavisi, Türkiye'deki bütün diş hekimliği fakültelerinin lisans eğitimi müfredatının bir parçasıdır. Ancak, eğitim modeli yıllar içinde önemli ölçüde değişmektedir. Endodonti alanındaki değişiklikler son yıllar da hızla artmıştır.

Teşhis filmi olmadan kök kanal tedavisi yapılması standartların altında bir uygulamadır (64). Hekimlerin Suudi Arabistan'da %86,9'unun (38), Malezya'da %81,1'inin (40), Birleşik Krallıkta %83,9'unun (61), İngiltere'de %98,5'inin (15), İran'da %72'sinin (65) teşhis filmleri aldığı belirtilmiştir. Çalışmamızda diş hekimlerinin %35,2'si panoramik radyografi, %61,75'si periapikal radyografi aldığını belirtmiştir. Toplam olarak üzere %96,95'i preoperatif radyograf aldığı görülmüştür bu da gayet tatmin edici bir sonuçtur.

Derin bölgesel anestezinin sağlanamamasının birkaç nedeni vardır. Bunlar iltihaplanma ve / veya enfeksiyon, anatomik varyasyon, intravasküler enjeksiyon, aksesuar inervasyonu ve iğnenin lokasyon yeri olabilir (66). Enflamasyon ve enfeksiyon, biyoyararlanımı azaltarak lokal anesteziğin etkinliğini azaltır. Düşük pKa değerlerine sahip lokal anesteziğin (örneğin, mepivakain) bu klinik durumda etkili olanlardır (66). Anestezi türü ve miktarı, anatomik varyasyonlar, pulpanın durumu, uygulama tekniği ve diş hekimi hasta etkileşimi anestezi çalışmalarında önemli değişkenlerdir. Mandibular dişler diğer dişlerden daha fazla ek anestezi gerektirmektedir (67). Miyeloid sinirin innervasyonu gibi anatomik anormallikler eksik anestezinin bir nedeni olarak öne sürülmüştür (68). Pulpal durumdan bağımsız olarak inferioalveolar sinir blok anestezi ile tam pulpal anestezi elde etmenin zor olduğu anlaşılmaktadır ve en yüksek başarısızlık oranına sahip bölgesel anestezi tekniğidir (66). Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu sonuç elde edilmiş olup diş hekimlerinin %58,2'sinin anestezi sağlamakta en zorlandıkları dişler alt molar dişler olmuştur.

Sonuç

Kanal tedavisinde ilgili dişe ulaşım ve görüş güçlüğünün zor olması Türk diş hekimlerinin bu tedavileri daha az tercih etmesindeki ana etkidir. Yine de Türkiye'de diş hekimlerinin kanal tedavisi gerçekleştirme oranı yıllar geçtikçe artış göstermiştir. Diş hekimlerinin büyük bir kısmı kanal yenileme vakalarını kendileri gerçekleştirmekte veya hastaları bir endodontiste yönlendirmektedir. Diş hekimlerinin alet kırığı vakalarındaki tedavi prosedürleri ise güncel yaklaşımlarla uyumlu olsa da hastalar kanal aleti kırığı vakalarında yeterli miktarda bilgilendirilmemektedir. Ayrıca, endodontik tedavi esnasında hekimlerin rubber dam kullanımı hala çok düşük seviyelerdedir.

Kaynaklar

1. Tanalp J, Güven EP, Oktay I. Evaluation of dental students' perception and self-confidence levels regarding endodontic treatment. *Eur J Dent.* 2013;7(2):218-24.
2. Ørstavik D, Pitt Ford T. *Apical periodontitis: microbial infection and host responses*: Oxford: Blackwell Science; 1998.
3. Sjögren U, Hägglund B, Sundqvist G, Wing K. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *J Endod.* 1990;16(10):498-504.
4. Kirkevang LL, Ørstavik D, Hörsted-Bindslev P, Wenzel A. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in a Danish population. *Int Endod.* 2000;33(6):509-15.
5. Baugh D, Wallace J. The role of apical instrumentation in root canal treatment: a review of the literature. *J Endod.* 2005;31(5):333-40.
6. Kayalar E, Yircali A. İstanbul Diş Hekimliği Pratiğinde Kök Kanalı Tedavisi: Kimyasal Ajanlar ve Seans Sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci.* 2010;16(1):13-23.
7. Weiger R, Axmann-Krcmar D. Prognosis of conventional

- root canal treatment reconsidered. *Dent Traumatol.* 1998;14(1):1-9.
8. Eriksen HM. Endodontology-epidemiologic considerations. *Dent Traumatol.* 1991;7(5):189-95.
9. Unal GC, Kaya BU, Tac AG, Kececi AD. Survey of attitudes, materials and methods preferred in root canal therapy by general dental practice in Turkey: Part 1. *Eur J Dent.* 2012;6(4):376.
10. Demir E, Culha E, Yıldırım C, Aydın U. Evaluating the attitudes of general dental practitioners in Gaziantep about endodontics. *Gaziantep Med J.* 2015;21(3):178-84.
11. Kaptan R, Haznedaroglu F, Kayahan M, Basturk F. An investigation of current endodontic practice in Turkey. *Sci World J.* 2012;2012.
12. Statistical Data in Turkey Internet: Turkish Statistical Institute; 2018 [cited 2018 13 March]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr>.
13. Didem A. Türkiye'de diş hekimlerinin endodontik tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]: İstanbul Üniversitesi; 2019.
14. Al-Nahlawi T, Doumani M, Alalo H, Habib A. Dentists' Knowledge, Attitude and Practice of Root Canal Treatment Procedure: Survey-based Research. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(3):347-54.
15. Palmer N, Ahmed M, Grieveson B. An investigation of current endodontic practice and training needs in primary care in the north west of England. *Br Dent J.* 2009;206(11):E22.
16. Kandemir S, Karataş S. Determination the Occupational Health Complaints of Dentists. *Cumhuriyet Dent J.* 2001;4(1):41-6.
17. Doğan A. Ankara'da Bulunan Ağız Ve Diş Sağlığı Merkezlerinde Çalışan Diş Hekimlerinde Kas İskelet Sistemi Yakınmaları ve Etkileyen Faktörler [Uzmanlık tezi]: Hacettepe Üniversitesi; 2011.
18. Şengezer Ö, Uzun Ö. Endodonti Kliniğinde Kullanılan Geliştirilmiş Görüş Araçları: Dental Mikroskoplar. *Türkiye Klinikleri Endodontics-Special Topics.* 2017;3(2):140-8.
19. Ree M, Timmerman M, Wesselink P. Factors influencing referral for specialist endodontic treatment amongst a group of Dutch general practitioners. *Int Endod J.* 2003;36(2):129-34.
20. Harty F. A survey of endodontic procedures performed by practitioners in limited practice. *Int Endod J.* 1992;25(1):25-8.
21. Abbott PV. Analysis of a referral-based endodontic practice: Part 1. Demographic data and reasons for referral. *J Endod.* 1994;20(2):93-6.
22. Caplan DJ, Reams G, Weintraub JA. Recommendations for endodontic referral among practitioners in a dental HMO. *J Endod.* 1999;25(5):369-75.
23. Saunders W, Chestnutt I, Saunders E. Endodontics: factors influencing the diagnosis and management of teeth with pulpal and periradicular disease by general dental practitioners. Part

2. Br Dent J. 1999;187(10):548.
24. Abbott JA, Wolcott JF, Gordon G, Terlap HT. Survey of general dentists to identify characteristics associated with increased referrals to endodontists. J Endod. 2011;37(9):1191-6.
25. D'Arcangelo C, Varvara G, De Fazio P. Broken instrument removal—two cases. J Endod. 2000;26(6):368-70.
26. Souter NJ, Messer HH. Complications associated with fractured file removal using an ultrasonic technique. J Endod. 2005;31(6):450-2.
27. Spili P, Parashos P, Messer HH. The impact of instrument fracture on outcome of endodontic treatment. J Endod. 2005;31(12):845-50.
28. Ungerechts C, Bårdsen A, Fristad I. Instrument fracture in root canals—where, why, when and what? A study from a student clinic. Int Endod J. 2014;47(2):183-90.
29. da Silva RF, da Rocha Pereira SD, Júnior ED, Júnior LF, Portilho CDM, Estrela C. Ethical aspects concerning endodontic instrument fracture. Braz J Oral Sci. 2008;7(25):1535-8.
30. Hargreaves KM, Berman LH. Cohen's pathways of the pulp expert consult: Elsevier Health Sciences; 2015.
31. Itoh A, Higuchi N, Minami G, Yasue T, Yoshida T, Maseki T, et al. A survey of filling methods, intracanal medications, and instrument breakage. J Endod. 1999;25(12):823-4.
32. Silversin J, Shafer S, Sheiham A, Smales F. The teaching and practice of some clinical aspects of endodontics in Great Britain. J Dent. 1975;3(2):77-80.
33. Marshall K, Page J. The use of rubber dam in the UK. A survey. Br Dent J 1990;169(9):286.
34. Markvart M, Fransson H, EndoReCo, Bjørndal L. Ten-year follow-up on adoption of endodontic technology and clinical guidelines amongst Danish general dental practitioners. Acta Odontol Scand. 2018;76(7):515-9.
35. Jenkins S, Hayes S, Dummer P. A study of endodontic treatment carried out in dental practice within the UK. Int Endod J. 2001;34(1):16-22.
36. Savani GM, Sabbah W, Sedgley CM, Whitten B. Current trends in endodontic treatment by general dental practitioners: report of a United States national survey. J Endod. 2014;40(5):618-24.
37. Buchanan GD, Gamielien MY, Tredoux S, Bhayat A. Endodontic trends by South African Dental Association members: An online survey. Saudi Endod J. 2019;9(3):198.
38. Bogari DF, Alzebiani NA, Mansouri RM, Aljiaid FG, Alghamdi MA, Almalki M, et al. The knowledge and attitude of general dental practitioners toward the proper standards of care while managing endodontic patients in Saudi Arabia. Saudi Endod J. 2019;9(1):40.
39. Ferreira ACG, Frozoni M, Prado M, Gomes B, Signoretti F, De-Jesus-Soares A. Current trends in technological armamentarium and treatment among Brazilian endodontists. Braz J Oral Sci. 2017;16(1):1-10.
40. Wong L, Liew AKC, Abdullah D, Chong B. The scope and pattern of practice in the delivery of endodontic treatment in Malaysia: A survey study. Arch Orofac Sci. 2019;14(1):1-10.
41. Ulusoy ÖİA, Arslan S, Tınaz C. Restoratif diş tedavisi ve endodonti bölümlerinde görev yapan öğretim elemanlarının lastik örtü kullanım sıklığı: Bir anket çalışması. GÜ Diş Hek Fak Derg.28(2):93-8.
42. Clarkson R, Podlich H, Savage N, Moule A. A survey of sodium hypochlorite use by general dental practitioners and endodontists in Australia. Aust Dent J. 2003;48(1):20-6.
43. Endodontology ESo. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. Int Endod J. 2006;39(12):921-30.
44. Naenni N, Thoma K, Zehnder M. Soft tissue dissolution capacity of currently used and potential endodontic irrigants. J Endod. 2004;30(11):785-7.
45. Slaus G, Bottenberg P. A survey of endodontic practice amongst Flemish dentists. Int Endod J. 2002;35(9):759-67.
46. Siqueira Jr J, Machado A, Silveira R, Lopes H, De Uzeda M. Evaluation of the effectiveness of sodium hypochlorite used with three irrigation methods in the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal, in vitro. Int Endod J. 1997;30(4):279-82.
47. Siddiqui TM, Wali A, Anwar A. Attitudes, techniques and trends in endodontic treatment by the house surgeons in dental institutes-Karachi. Int J Contemp Dent Med Rev. 2015;2015(1):1-6.
48. Mathew ST, Al Nafea M. An Evaluation Of The Current Endodontic Trends Among The General Dental Practitioners And Specialist In Riyadh, Ksa. International Journal for Innovation Education Research. 2015;3(9).
49. Raouf M, Zeini N, Haghani J, Sadr S, Mohammadalizadeh S. Preferred materials and methods employed for endodontic treatment by Iranian general practitioners. Iran Endod J. 2015;10(2):112.
50. Sykes LM, Evans WG, Buchanan G, Warren N, Fernandes N. To pen or to probe. Prescribing versus treating, how to decide. S Afr Dent J. 2018;73(1):53-5.
51. Dailey Y, Martin M. Therapeutics: are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment? Br Dent J. 2001;191(7):391.
52. Tulip D, Palmer N. A retrospective investigation of the clinical management of patients attending an out of hours dental clinic in Merseyside under the new NHS dental contract. Br Dent J. 2008;205(12):659.
53. Marra F, George D, Chong M, Sutherland S, Patrick DM. Antibiotic prescribing by dentists has increased: why? J Am Dent Assoc. 2016;147(5):320-7.
54. Kumar KP, Kaushik M, Kumar PU, Reddy MS, Prashar N. Antibiotic prescribing habits of dental surgeons in Hyderabad City, India, for pulpal and periapical pathologies: a survey. Advances in pharmacological sciences. 2013;2013(1):1-4.
55. Lewis MAO. Why we must reduce dental prescription of

antibiotics: European Union Antibiotic Awareness Day. *Br Dent J.* 2008;205(10):537-8.

56. Mainjot A, D'hoore W, Vanheusden A, Van Nieuwenhuysen JP. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endod J.* 2009;42(12):1112-7.

57. Ng YL, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature—part 1. Effects of study characteristics on probability of success. *Int Endod J.* 2007;40(12):921-39.

58. Lee M, Winkler J, Hartwell G, Stewart J, Caine R. Current trends in endodontic practice: emergency treatments and technological armamentarium. *J Endod.* 2009;35(1):35-9.

59. ElAyouti A, Weiger R, Löst C. Frequency of overinstrumentation with an acceptable radiographic working length. *J Endod.* 2001;27(1):49-52.

60. Tamse A, Kaffe I, Fishel D. Zygomatic arch interference with correct radiographic diagnosis in maxillary molar endodontics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1980;50(6):563-5.

61. Orafi I, Rushton V. The use of radiography and the apex locator in endodontic treatment within the UK: a comparison between endodontic specialists and general dental

practitioners. *Int Endod J.* 2013;46(4):355-64.

62. Baumann MA. Nickel–titanium: options and challenges. *Dent Clin North Am.* 2004;48(1):55-67.

63. Blum J, Machtou P, Ruddle C, Micallef J. Analysis of mechanical preparations in extracted teeth using ProTaper rotary instruments: value of the safety quotient. *J Endod.* 2003;29(9):567-75.

64. Ee J, Fayad MI, Johnson BR. Comparison of endodontic diagnosis and treatment planning decisions using cone-beam volumetric tomography versus periapical radiography. *J Endod.* 2014;40(7):910-6.

65. Ravanshad S, Sahraei S, Khayat A. Survey of endodontic practice amongst Iranian dentists participating restorative dentistry congress in Shiraz, November 2007. *Iran Endod J.* 2008;2(4):135-42.

66. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia*: Elsevier Health Sciences; 2004.

67. Walton RE, Abbott BJ. Periodontal ligament injection: a clinical evaluation. *J Am Dent Assoc.* 1981;103(4):571-5.

68. Frommer J, Mele FA, Monroe CW. The possible role of the mylohyoid nerve in mandibular posterior tooth sensation. *J Am Dent Assoc.* 1972;85(1):113-7.



Effect of Thin-Layer Graphene Doping on The Color and Surface Hardness of Dental Ceramic

Doping Yöntemi ile İnce Bir Tabaka Grafen Uygulamasının Dental Seramiklerin Rengine ve Sertliğine Etkisi

Esra Kul¹, Funda Bayındır¹

¹Atatürk University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Erzurum, Turkey.

Abstract

Objective: The most common cause of clinical failures in all-ceramic dental restorations is crack formation in the veneering ceramic. The aim of this study was to determine whether graphene doping would change the characteristics of hardness and discoloration of the ceramic veneer surface.

Material-Method: Thirty disk-shaped cores (10 mm in diameter and 0.8 mm in thickness) were prepared. Three different ceramic systems, IPS Empress (E) (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein), IPS e.max Press (EP) (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein), and Turkom Cera (TC) (Turcom-Ceramic SDN-BHD, Kuala Lumpur, Malaysia) were tested, each with n=10. The Vickers hardness and color difference (ΔE) values were measured before and after doping with graphene. Surface analysis was performed with XRD, XPS, and SEM. The Wilcoxon signed-rank test was performed to compare hardness values. The Kruskal-Wallis test was performed to compare ΔE values among all groups. The Kruskal-Wallis one-way ANOVA was used for the post hoc tests after the Kruskal-Wallis test ($\alpha=0.05$).

Results: A significant difference was found among the groups and the mean values of ΔE ($p=0.002$). According to the post hoc test results, this difference was found between TC and E groups ($p=0.002$). Although graphene doping increased hardness significantly in group E, it was also found to decrease in group TC. The mean ΔE values indicated clinically noticeable (over the limit of 3.7) color change in all groups.

Conclusions: Graphene doping may change the surface hardness of dental ceramics depending on the content of the ceramic. Similarly, depending on the content of the ceramic, it may affect its color to varying degrees. Graphene doping increased surface hardness only in group E but negatively affected the color of ceramic. Its application could be useful in the palatal region.

Keywords: Dental ceramics, Color, Doping, Hardness.

Özet

Amaç: Tam seramik dental restorasyonlarda klinik başarısızlıkların en sık nedeni veneer seramiklerinde çatlak oluşumudur. Bu çalışmanın amacı, grafen dopinginin seramik kaplama yüzeyinin sertlik ve renk bozulma özelliklerini değiştirip değiştirmeyeceğini belirlemektir.

Materyal-Metot: Otuz adet disk şeklinde örnek (10 mm çapında ve 0.8 mm kalınlığında) hazırlandı. Üç farklı seramik sistem kullanıldı, IPS Empress (E) (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn), IPS e.max Press (EP) (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) ve Turkom Cera (TC) (Turcom-Seramik SDN-BHD, Kuala Lumpur, Malezya), her birinden (n=10) adet test edildi. Vickers sertliği ve renk farkı (ΔE) değerleri grafen doping öncesi ve sonrasında ölçüldü. Yüzey analizi, XRD, XPS ve SEM ile yapıldı. Sertlik değerlerini karşılaştırmak için Wilcoxon signed-rank testi uygulandı. Tüm gruplar arasında ΔE değerlerini karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kruskal-Wallis sonrası post hoc testlerinden Kruskal Wallis tek yönlü ANOVA kullanıldı ($\alpha=0,05$).

Bulgular: Gruplar arasında ve ΔE 'nin ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,002$). Post-hoc test sonuçlarına göre, bu fark TC ve E grupları arasında bulundu ($p=0,002$). Her ne kadar grafen doping E grubunda sertliği anlamlı olarak arttırsa da, TC'de de azaldığı bulundu. Ortalama ΔE değerleri, tüm gruplarda klinik olarak belirgin (3,7 sınırın üzerinde) renk değişikliğini göstermiştir.

Sonuç: Grafen doping, seramiklerin içeriğine bağlı olarak dental seramiklerin yüzey sertliğini değiştirebilir. Benzer şekilde, seramik içeriğine bağlı olarak, rengini değişen derecelerde etkileyebilir. Grafen doping, yalnızca E grubunda yüzey sertliğini arttırdı, ancak seramiğin rengini olumsuz yönde etkiledi. Palatal bölgede kullanımı faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Dental seramik, Renk, Doping, Sertlik.

Introduction

Although IPS e.max Press (lithium disilicate glass ceramic system) has the same composition as IPS Empress II, its physical properties and appearance have been improved (1). Turkom-Cera was developed as a high purity alumina (99.98%) with better fracture resistance than the other available ceramic systems (2). Dental ceramic restorations are usually formed in layers (3), with aesthetic but weak veneer ceramics layered on dense and strong ceramic substructures. The most common cause of clinical failure is crack formation in the veneer ceramics (4). Improvements at the surface level are often needed to prolong the lives of materials. According to Griffith's theory of brittle fracture (5), ceramic breakage is caused by microcracks within the ceramic, rather than by atomic bond breakage. Microcracks in ceramics proliferate continuously under stress and are connected to each other. This makes the actual failure forces in ceramics lower than their theoretical values (6). If crack propagation conditions can be controlled, the mechanical properties of the ceramics can be improved to some extent (7). Factors that exceed the brittleness of bioactive ceramics and increase their mechanical performance include an increased resistance to crack propagation in the ceramic and a reduction of crack defects in the ceramic, thereby alleviating stress concentration at the crack tip (8, 9). Over the last few years, interest in low-dimensional nanomaterials (LDNM) including carbon nanotubes, graphene and boron nitride nanotubes has increased because of their favorable biocompatibility, large surface-specific areas, and high mechanical properties (10). Graphene is considered the strongest material known due to the flexibility of bonds between carbon atoms (11).

The combination of two or more materials may result in composites having different physical and chemical properties and higher mechanical properties. Because of their advanced capabilities, composites are widely used in dentistry (12). However, studies of graphene/ceramic composites are scarce, and the authors are unaware of studies on the application of doping to dental ceramics. Graphene can promote the proliferation and activity of osteoblasts (13). In addition, in vivo studies have reported that the addition of graphene has no adverse effect on the organic microenvironment of mice (14, 15).

However, there are some problems that need to be solved for graphene-ceramic composites. First, graphene with an oxidation temperature of 600°C is likely to be structurally damaged during the sintering of ceramics (16). The second is the collection of graphene, which may affect the performance of graphene. The strong van der Waals force between the layers can easily lead to this, making it difficult to obtain a homogeneous distribution in the matrix (17).

Teeth and dental restoratives are semi-translucent materials that allow partial light transmission, the color of which can be measured with spectrophotometers (18-21). O'Brien et al. (22) interpreted clinical differences by classifying acceptable ΔE values. A value of $\Delta E \geq 3.7$ can be detected by 100% of observers and identifies a clinically detectable color difference. In restorations in which the ΔE value is greater

than 3.7, the color difference has been interpreted as clinically incompatible. The aim of this study was to investigate the effects of graphene doping on the surface hardness and color change of three different ceramic systems produced in a standard color (A1). The null hypothesis was that doping would not affect the color or the surface hardness of the ceramic.

Material and Methods

Ten disks (10 mm in diameter, 0.8 mm in thickness) each of IPS Empress and IPS e.max-Press were prepared with a framework thickness of 0.8 mm and a veneer thickness of 0.5 mm. IPS Empress and IPS e.max Press disks were prepared by using the IPS Empress special wax (Elastiwax; Ivoclar Vivadent AG) in accordance with the manufacturer's recommendations. Dental wax specimens were placed in phosphate-bonded investment material (IPS Empress, Esthetic Speed Investment; Ivoclar Vivadent AG). The pressing procedure for IPS Empress (Shade Vita A1) was about 20 minutes at 1075°C. MO1 (Medium Opacity) ingots (Vita A1 color) for the IPS e.max-Press specimens were pressed at 960°C. Ten disks of Turkom-Cera alumina gel (Turkom-Ceramic SDN-BHD) were used for Turkom-Cera frameworks and sintered at 1150°C for 5 minutes after 6 hours of drying. Crystallization was completed by applying granulated glass (no. 2 Turkom-Cera Crystal Hardener; Turkom-Ceramic SDN-BHD) for 45 to 60 minutes at 1150°C. All specimens were measured by using a digital caliper. The recommended veneering ceramics (in A1 color) were applied in thicknesses of 0.5 mm over the frameworks: IPS Empress Aesthetic Veneer for E; IPS e.maxCeram for EP; and VITA VM 7 for T. The IE and IEP specimens were fired in the EP600 vacuum porcelain furnace, and the TC specimens were fired in the P300 vacuum porcelain furnace at the manufacturers' recommended firing temperatures for the recommended times. After the Graphene Nanoplatelet powder (99.5%, 6 nm, NANOGRAFI CO. LTD) were added on veneer ceramics, specimens were fired in the P300 vacuum porcelain furnace at the manufacturers' recommended firing temperatures.

After the graphene doping on the veneer ceramic surfaces color measurements were performed with a spectrophotometer (Spectro Shade™ MICRO; MHT Optic Research AG). Measurements were made under the D65 standard lighting conditions corresponding to daylight, and the device was calibrated before each measurement. Measurements were performed on a standard white background ($L=92.9$, $a=1.2$, $b=-2.4$), and the mean CIEL*a*b* value was obtained by measuring each specimen three times. The ΔE values of the ceramic specimens were calculated using the following formulae: $\Delta E = [(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2]^{1/2}$ (ΔE =color difference), where $\Delta L = L_2^* - L_1^*$ (ΔL =brightness values); $\Delta a = a_2^* - a_1^*$ (Δa =determined the difference in the red-green scale); and $\Delta b = b_2^* - b_1^*$ (Δb =determined the difference in the green-yellow scale). The L_2 , a_2 , and b_2 values represented the CIEL*a*b* values measured after coating of the ceramic specimens, and the L_1 , a_1 , and b_1 values represented the initially measured CIEL*a*b* values (23).

The color differences (ΔE) and Vickers hardness values (VHN) of the specimens prepared using 3 different ceramic systems (n=7) were measured before and after graphene doping. Surface analyses were performed with XRD, XPS, and SEM. The obtained data were analyzed using statistical software (PASW Statistics v18.0; SPSS Inc.). The normal distribution of the quantitative variables was examined with the Shapiro Wilk test. Kruskal-Wallis tests were performed to compare ΔE values among all groups, and the Kruskal-Wallis one-way ANOVA was used for the post hoc tests after the Kruskal-Wallis test ($\alpha=0.05$). The Wilcoxon Signed Ranks Test was used to compare hardness values before and after doping.

The surface chemistry of a specimen from group TC, graphene doped, was investigated by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) (Figure 1). The analyses were performed with a Specs Flex-Mod. Monochromatized AlK α X-rays with an excitation energy of 1486.7 eV were used. Signals were detected by using a 2D CCD detector with a 150-mm hemispherical energy analyzer.

The surfaces of a specimens from the TC group, graphene doped, were examined by XRD (Figure 2). X-ray diffraction measurement was performed by a PANalytical Empyrean X-ray diffractometer with CuK α ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$). Measurements were performed between 20 and 90 degrees. Scanning electron microscope (SEM) images (Figure 3) were made from a single specimen of each group after the specimens had been stored in distilled water for 24 hours at 37 °C. The initial Vickers hardness values (VH) (Shimadzu Dynamic HMV-G 21) of all the ceramic specimens were then measured under a 0.98-N load with a 10-second dwell time prior to coating. Five different measurements were made from each specimen, and the arithmetic mean was obtained (24). The hardness of each specimen was remeasured after the coatings were applied (Figure 4).

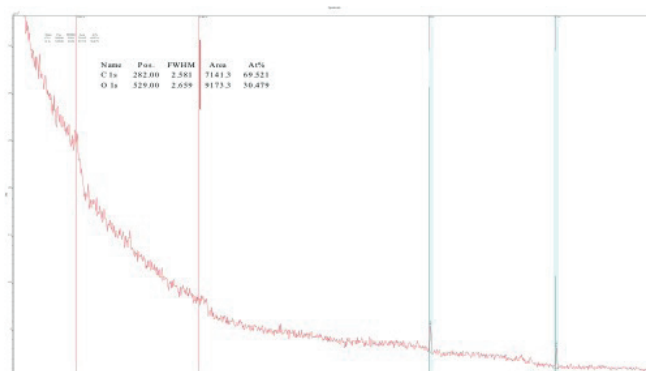


Figure 1. XPS analysis: The appearance of elements C and O indicates successful doping

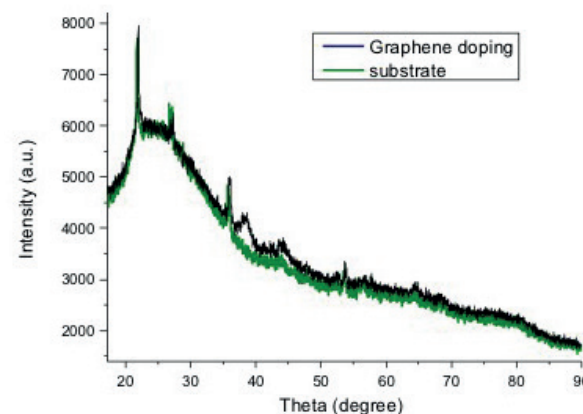


Figure 2. XRD (X-ray diffractometer) analysis. Peak at 36.73 represents graphene

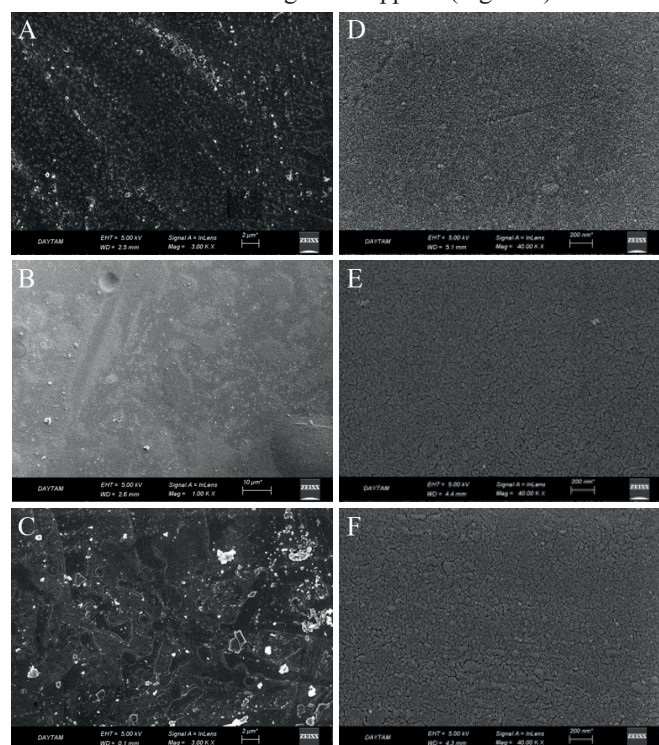


Figure 3. SEM Images of with and without graphene doping
A: Coated IPS e.max Press, B: Coated Turkom Cera, C: Coated IPS Empress, D: Uncoated IPS e.max Press, E: Uncoated Turkom Cera, F: Uncoated IPS Empress

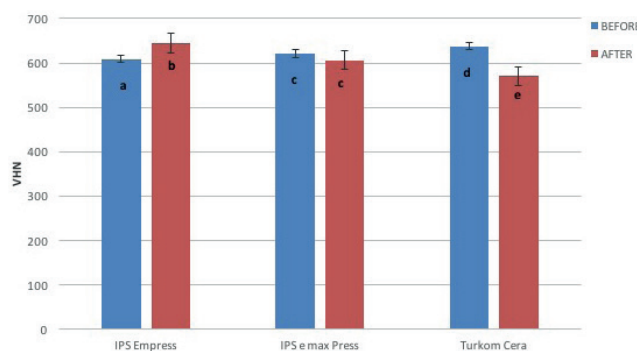


Figure 4. Vickers hardness values before and after graphene doping

Results

The mean ΔL , Δa , Δb , ΔE was obtained from all groups, and the results of the statistical comparison are shown in Figure 5 (different letters indicate significant differences). Significant differences were found among the groups as a result of the Kruskal-Wallis test, which was performed to compare ΔE values between the groups ($p=0.002$). According to post hoc test results, this difference was found between the TC and E groups ($p=0.002$). The color darkened as a result of graphene doping. Regarding the mean ΔE values, color change was higher than the clinically noticeable limit (22) of $\Delta E=3.7$

in all groups (Table 1). In summary, the graphene doping contributed to the hardness of group E.

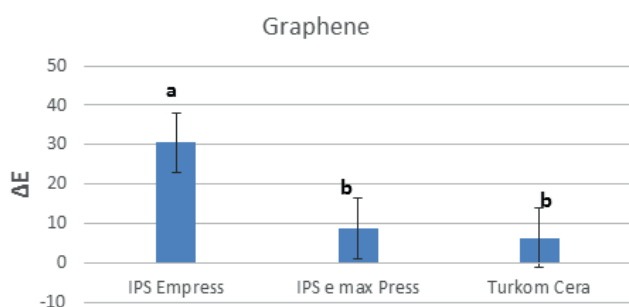


Figure 5. Color change before and after doping

Table 1. Statistical analysis values for color differences

	Ceramic Materials		
	IPS Empress	IPS e.max Press	Turkom Cera
Mean	30.46	8.62	6.40
Standard Deviation	0.74	2.23	0.73
Median	30.30	7.70	6.30
Minimum	29.50	6.90	5.50
Maximum	31.30	12.50	7.50

Table 2. Statistical analysis values for hardness

Ceramic Materials		HARDNESS1	HARSNESS2
		IPS Empress	
	Mean	608.60	644.40
	Standard Deviation	0.89	26.88
	Median	608.00	635.00
	Minimum	608.00	617.00
	Maximum	610.00	673.00
IPS e.max Press			
	Mean	620.60	606.00
	Standard Deviation	9.66	20.78
	Median	619.00	591.00
	Minimum	608.00	591.00
	Maximum	635.00	633.00
Turkom Cera			
	Mean	638.00	570.80
	Standard Deviation	16.32	46.39
	Median	645.00	597.00
	Minimum	618.00	510.00
	Maximum	652.00	611.00

The results of the Wilcoxon signed-rank test to compare the hardness values before and after doping between the groups indicated a significant difference in the other two ceramics except the IPS e.max Press group ($p=0.136$) (Table 2). Although graphene doping increased hardness significantly in group E ($p=0.043$), hardness decreased in the TC group ($p=0.042$).

The presence of the C and O element in the XPS analysis demonstrated that the coating had been made. The binding energy of the advantageous C element was used to correct the spectrum. An almost stoichiometric graphene film was obtained as seen from the inset Figure 1. According to XRD analysis, sharp peaks came from the substrate. In contrast, the graph shown on the black line shows 2 broad peaks. Graphene peaks appear at 36.73. The results of SEM analysis before and after doping show that was done successfully.

Discussion

Although LDNMs are potential nanofillers for strengthening bioactive ceramics, maintaining their structural stability during the fabrication of ceramic composites has been difficult due to long processes (25). Considering that failure in metal-free ceramic systems is generally at the level of the veneering ceramics, veneering ceramics should be given importance in newly developed systems (26).

Fracture toughness tests determine the sensitivity of a material to crack propagation (27). Due to difficulties in the production of specimens with specific shapes, indentation tests have been developed (28) where a diamond pyramid is indented into the surface. The load, Poisson ratio, modulus of elasticity, and dimensions of the indentation and cracks allow the calculation of fracture toughness with an empirical equation. This test method is suitable only for highly homogeneous materials without large secondary phases (29, 30).

Taşkonak et al. (31) reported that the source of the fracture begins in the veneering ceramic and proceeds immediately after the crack initiating fracture reaches the stress of failure. Although the substructure ceramic is harder than the veneering ceramic, the crack does not deviate or become trapped in the plane when the crack occurs in the coating ceramic. They stated that infrastructure ceramic does not contribute to crack propagation.

In a study (32), 0.9% by weight graphene and 2.7% by weight boron nitrate nano-tubes were added to ceramics; compressive strength and fracture toughness were increased by 207% and 33%, respectively. The combination of 1-dimensional boron nitrate nanotubes and 2-dimensional graphene in this study provides important concepts for investigating the application potential of graphene-reinforced ceramic composites. Coating fibers with hexagonal boron nitride (h-BN) by CVD has been reported to increase the bond strength between fibers and ceramic matrix composites (33).

Although the mechanical properties of bioactive ceramics are typically determined according to their crystal structure, some have evaluated the crack propagation behavior and fracture mechanism of ceramics. They reported that improving the mechanical properties of the ceramic is possible to a certain extent by controlling the conditions of crack propagation (34). Furthermore, in order to increase the fracture resistance of bioactive ceramics and to improve their mechanical performances, the resistance of ceramics to crack propagation and thus the fracture energy should be increased. Crack defects on the surface of and within the ceramic should be

reduced, leading to reduction of stress concentration at the crack end (35). The addition of graphene and boron nitride nanotubes to ceramics increases their fracture strength and fracture toughness (36).

In the last few years, low-dimensional nanomaterials (LDNMs), including carbon nanotubes, graphene, and boron nitride nanotubes, have attracted attention because of their biocompatibility and excellent mechanical properties. Because of these characteristics, LDNMs have become potential nanofillers for strengthening bioactive ceramics (37). However, until now, maintaining the structural stability of LDNMs during the manufacturing of ceramic composites has been challenging because of the length of processing. Studies of dental ceramics using the graphene doping method are lacking. In the present study, we used a doping approach to improve the surface hardness of the veneering porcelain on representative ceramic frameworks. The doping approach is a noninvasive method of surface modification for improving the surface hardness of silicate-based veneering ceramics. Hardness is a valuable property affecting the polishability, occlusal wear resistance, and laboratory processing of the ceramic material (38). If the hardness of the veneering ceramic can be increased by strengthening procedures, its fracture resistance can be increased, thus reducing material failures (39). In the present study, we attempted to increase the superficial hardness by coating a thin layer on the veneering ceramic, because materials with high hardness exhibit high abrasion resistance and are difficult to polish. Graphene, with a crystal structure as a result of the coating, may increase the hardness of porcelain more than graphene with an amorphous structure. Therefore, in the present study, the temperature was not greatly increased while the doping was applied. An increased coating temperature may affect the crystal structure of graphene, a topic for future study.

Limitations of this study include the limited number of test methods and veneer ceramic materials used to determine the mechanical properties. Moreover, the development of new strategies to ensure the structural stability of LDNMs should be pursued. Maintaining the structural stability of graphene during the production of ceramic composites was difficult because of the length of the process (35, 40, 41). In order for graphene doping application not to negatively affect the color of the ceramic, the influence of oxidation temperature on microstructure and electromagnetic interference shielding performance should be investigated. (42) As a result, the use of LDNMs in ceramics is at an early stage, and more research into this promising research area is needed.

Conclusion

According to the results of this study, the application of graphene doping may change the surface hardness of dental ceramics depending on the content of the ceramic. Similarly, depending on the content of the ceramic, it may affect its color to varying degrees. The graphene doping on the ceramic surface may increase surface hardness in group E but may be less clinically useful as the color change is excessive. Nevertheless, it may be useful in the palatal region. Since

the oral environment is a combination of complex situations that cannot be imitated by in vitro laboratory test methods, advanced in vivo methods should be developed to achieve closer clinical results.

This study was presented as an oral presentation at the International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences. March 1-3, 2019, Ankara, Turkey.

References

1. Wall JG, Cipra DL. Alternative crown systems. Is the metal-ceramic crown always the restoration of choice? *Dent Clin North Am* 1992; 36: 765-82.
2. Conrad HJ, Seong WJ, Pesun IJ. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. *J Prosthet Dent* 2007; 98: 389-404.
3. Dündar M, Özcan M, Gökçe B, Çömlekoğlu E, Leite F, Valandro LF. Comparison of two bond strength testing methodologies for bilayered all-ceramics. *Dent Mater* 2007; 23: 630-636.
4. Della Bona A, Kelly JR. The clinical success of all-ceramic restorations. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 8-13.
5. Yin H, Qi HJ, Fan F, Zhu T, Wang B, Wei Y. Griffith criterion for brittle fracture in graphene. *Nano Lett* 2015; 15: 1918-1924.
6. Jang D, Meza L.R, Greer F, Greer J.R. Fabrication and deformation of three -dimensional hollow ceramic nanostructures. *Nat Mater* 2013; 12: 893-898.
7. Zhao G, Huang C, Liu H, Zou B, Zhu H, Wang J. A study on in-situ synthesis of TiB₂-SiC ceramic composites by reactive hot pressing. *Ceram Int* 2014; 40: 2305-2313.
8. Wang G, Lu Z, Zreiqat H. Bioceramics for skeletal bone regeneration, in: K. Mallick (Ed.), *Bone Substitute Biomaterials*, Woodhead Publishing, 2014, pp. 180-216.
9. Yatongchai C, Placek L.M, Curran D.J, Towler M.R, Wren A.W. Investigating the addition of SiO₂-CaO-ZnO-Na₂O-TiO₂ bioactive glass to hydroxyapatite: characterization, mechanical properties and bioactivity. *J. Biomater Appl* 2015; 30: 495-511.
10. Gao C, Feng P, Peng S, Shuai C. Carbon nanotube, graphene and boron nitride nanotube reinforced bioactive ceramics for bone repair. *Acta Biomater* 2017 ;61: 1-20.
11. Zhang L, Zhang X, Chen Y, Su J, Liu W, Zhang T, Qi F, Wang Y. Interfacial stress transfer in a graphene nanosheet toughened hydroxyapatite composite. *Appl Phys Lett* 2014; 105: 161908.
12. Xie H, Cao T, Rodriguez-Lozano FJ, Luong-Van EK, Rosa V. Graphene for the development of the next-generation of biocomposites for dental and medical applications. *Dent Mater.* 2017; 33:765-774.
13. Zhang L, Liu W, Yue C, Zhang T, Li P, Xing Z, Chen Y. A tough graphene nanosheet/hydroxyapatite composite with improved in vitro biocompatibility. *Carbon* 2013; 61: 105-115.

14. Yang K, Zhang S, Zhang G, Sun X, Lee S.T, Liu Z. Graphene in mice: ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy. *Nano Lett* 2010; 10 : 3318-3323.
15. Wojtoniszak M, Chen X, Kalenczuk R.J, Wajda A, Łapczuk J, Kurzewski M et al. Synthesis, dispersion, and cytocompatibility of graphene oxide and reduced graphene oxide. *Colloids Surf B* 2012; 89: 79–85.
16. Inam F, Vo T, Bhat B.R. Structural stability studies of graphene in sintered ceramic nanocomposites. *Ceram Int* 2014; 40: 16227-16233.
17. Azhari A, Toyserkani E, Villain C. Additive manufacturing of graphenehydroxyapatite nanocomposite structures, *Int J Appl Ceram Technol* 2015; 12: 8-17.
18. Bayındır F, Gozalo-Diaz D, Kim-Pusateri S, Wee AG. Incisal translucency of vital natural unrestored teeth: a clinical study. *J Esthet Restor Dent* 2012; 24: 335-343.
19. Lim HN, Yu B, Lee YK. Spectroradiometric and spectrophotometric translucency of ceramic materials. *J Prosthet Dent* 2010; 104: 239-246.
20. Wee AG, Monaghan P, Johnston WM. Variation in color between intended matched shade and fabricated shade of dental porcelain. *J Prosthet Dent* 2002; 87: 657-666.
21. Seghi RR, Hewlett ER, Kim J. Visual and instrumental colorimetric assessments of small color differences on translucent dental porcelain. *J Dent Res* 1989; 68: 1760-1764.
22. O'Brien WJ, Groh CL, Boenke KM. A new, small-color-difference equation for dental shades. *J Dent Res* 1990; 69: 1762-1764.
23. Fontes ST, Fernández MR, de Moura CM, Meireles SS. Color stability of a nanofill composite: effect of different immersion media. *J Appl Oral Sci* 2009; 17: 388-391.
24. ASTM C1327-08 Standart test method for Vickers indentation hardness of advanced ceramics. *ASTM International*; 2009.
25. Shuai C, Feng P, Wu P, Liu Y, Liu X, Lai D et al. A combined nanostructure constructed by graphene and boron nitride nanotubes reinforces ceramic scaffolds. *Chem Eng J* 2017; 313: 487-497.
26. Çömlekoğlu E, Güngör A, DüNDAR M, Özcan M, Gökçe B, Artunç C. Güçlendirilmiş dental seramiklerin vickers sertlikleri ve yük altında kırılma davranışları. *Cumhuriyet üniv Derg* 2009; 12: 119-123
27. Guazzato M, Albakry M, Ringer SP, Swain MV. Strength, fracture toughness and microstructure of a selection of all-ceramic materials. Part I. Pressable and alumina glass-infiltrated ceramics. *Dent Mater* 2004; 20: 441-8.
28. Rizkalla AS, Jones DW. Indentation fracture toughness and dynamic elastic moduli for commercial feldspathic dental porcelain materials. *Dent Mater* 2004; 20: 198-206.
29. Anusavice KJ, Kakar K, Ferree N. Which mechanical and physical testing methods are relevant for predicting the clinical performance of ceramic-based dental prostheses? *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 218-31.
30. Kelly RJ. Clinically relevant approach to failure testing of allceramic restorations. *J Prosthet Dent* 1999; 81: 652-61.
31. Taskonak B, Mecholsky JJ Jr, Anusavice KJ. Fracture surface analysis of clinically failed fixed partial dentures. *J Dent Res* 2006; 85: 277-81.
32. Shuai C, Feng P, Wu P, Liu Y, Liu X, Lai D et al. A combined nanostructure constructed by graphene and boron nitride nanotubes reinforces ceramic scaffolds. *Chem Eng J* 2017; 313: 487-497.
33. Ye Y, Graupner U, Krüger R. Deposition of hexagonal boron nitride from N- Trimethylborazine (TMB) for continuous CVD coating of SiBNC fibers. *Chemical vapor deposition* 2012; 18: 7-9
34. Mallick K. *Bone Substitute Biomaterials*. 1 st ed. United Kingdom: Woodhead Publishing; 2014. pp. 180–216.
35. Shuai C, Feng P, Wu P, Liu Y, Liu X, Lai D et al. A combined nanostructure constructed by graphene and boron nitride nanotubes reinforces ceramic scaffolds. *Chem Eng J* 2017; 313: 487-497.
36. Ciofani VR, Menciassi A, Cuschieri A. Cytocompatibility, interactions, and uptake of polyethyleneimine-coated boron nitride nanotubes by living cells: confirmation of their potential for biomedical applications. *Biotechnol Bioeng* 2008; 101: 850-858.
37. Charlton DG, Roberts HW, Tiba A. Measurement of select physical and mechanical properties of 3 machinable ceramic materials. *Quintessence Int* 2008; 39: 573-579.
38. Oh WS, DeLong R, Anusavice KJ. Factors affecting enamel and ceramic wear: a literature review. *J Prosthet Dent* 2002; 87: 451-459.
39. Jiang L Fitzgeral A.G, Rose MJ, Lousa A, Gimeno S. Formation of Cubic Boron Nitride by RF magnetron Sputtering. *Surf interface Anal* 2002; 34: 732-734.
40. Goyal K, Singh H, Bhatia R. Experimental investigations of carbon nanotubes reinforcement on properties of ceramic-based composite coating. *Journal of the Australian Ceramic Society* 2019; 55: 315-322.
41. Gao C, Feng P, Peng S, Shuai C. Carbon nanotube, graphene and boron nitride nanotube reinforced bioactive ceramics for bone repair. *Acta Biomater* 2017; 61: 1-20.
42. Wang CH, Liu YS, Zhao MX, Ye F, Cheng LF. Effects of upgrading temperature on electromagnetic shielding properties of three-dimensional graphene/SiBCN/SiC ceramic composites. *Ceramics International* 2019; 45: 21278-21285.



Investigation of Androgen Responsive Elements in Some Autophagy Related Genes via *In Silico* Analysis

Otofaji ile İlişkili Bazı Genlerdeki Androjen Cevap Elementlerinin *In Silico* Analiz ile Araştırılması

Yalçın Erzurumlu¹

¹Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Isparta, Turkey.

Abstract

Objective: Autophagy is a major cellular pathway that is responsible for removal of damaged organelles, misfolded or long-lived proteins by lysosome in eukaryotic cells, and it is a well conserved physiological mechanism from the yeast to mammalian. Autophagy is regulate many cellular process including cell death, cell development, tumor suppression, and also adaptation to nutrient deprivation. Autophagy has been associated with several pathologies, including neurodegenerative diseases, infectious diseases, metabolic diseases and cancer. Mammalian autophagy is regulated by 6 different protein complexes. These complexes are the ULK1–ATG13–FIP200–ATG101, VPS34–VPS15–Beclin1, WIPI/ATG18–ATG2 complex, the multi-spanning transmembrane protein ATG9A, the ubiquitin-like ATG5/ATG12 system, and the ubiquitin-like ATG8/LC3 conjugation system. These six-protein complex regulate different steps during autophagosome maturation, including vesicle nucleation, autophagosomal membrane elongation and integration of autophagosome. Recent studies highlight the role of autophagy in prostate cancer. Thus, it is important to understand the unknown processes about regulation of autophagy with its different mechanisms, especially androgen mediated regulation. In this study, our aim was to investigate the putative AREs in promoter sequence of autophagy related genes by in silico analysis.

Material-Method: Promoter sequences of the autophagy related target genes extracted from UCSC and EPD databases in FASTA format and then analyzed putative binding sites for androgen receptor binding motif (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACxxxAGAACA) by using V\$GREF matrix from matinspector bioinformatics tool.

Results: The result of the in silico analysis indicates that putative AREs in the promoter region of 33 different genes associated with autophagy are identified.

Conclusions: Our data the positive correlation between suggest that autophagy related components may be tightly regulated by androgen signaling.

Keywords: Autophagy, Androgen Responsive Elements (Ares), Matinspector, Prostate Cancer, In Silico Analysis.

Özet

Amaç: Otofaji, hasarlı organellerin, hatalı katlanmış veya uzun ömürlü proteinlerin, ökaryotik hücrelerde lizozom aracılı uzaklaştırılmasından sorumlu olan majör bir hücreyel yoldur ve mayadan memelilere kadar iyi düzeyde korunmuş fizyolojik mekanizmadır. Otofaji, hücre ölümü, hücre gelişimi, tümörün bastırılması ve ayrıca besin yoksunluğuna adaptasyon dahil birçok hücreyel süreci düzenlemektedir. Otofaji, nörodejeneratif hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, metabolik hastalıklar ve kanserinde dahil olduğu çok çeşitli patolojilerle ilişkilendirilmiştir. Memeli otofajisi, 6 farklı protein kompleksi ile düzenlenmektedir. Bu kompleksler; ULK1 - ATG13 - FIP200 - ATG101, VPS34-VPS15-Beclin1, WIPI/ATG18 - ATG2 kompleksi, multi-spanning transmembran proteini ATG9A, ubikuitin benzeri ATG5/ATG12 sistemi ve ubitin-benzeri ATG8/ LC3 sistemidir. Bu altı protein kompleksi, vezikül nükleazasyonu, otofagozomal membran uzaması ve integrasyonunda dahil olduğu otofagozom olgunlaşmasını düzenlemektedir. Son çalışmalar otofajinin prostat kanserindeki rolünü vurgulamaktadır. Bu nedenle, otofajinin bilinmeyen mekanizmalar ile gerçekleşen regülasyonu ve özellikle androjen aracılı gerçekleşen regülasyonu hakkındaki bilinmeyen süreçlerin anlaşılması önem taşımaktadır. Bu çalışmada otofaji ile ilişkili genlerin promotör bölgesinde in silico analizler ile varsayılan ARE'leri araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metot: Otofaji ile ilişkili hedef genlerin promotör dizileri UCSC ve EPD veri tabanından FASTA formatında ekstrakte edilerek, androjen reseptörü bağlanma motifi için varsayılan bağlanma bölgeleri V\$GREF matrix'i kullanılarak matinspector biyoinformatik aracı ile analiz edildi.

Bulgular: İn silico analiz sonuçlara göre otofaji ile ilişkili 33 farklı genin promotör bölgesinde varsayılan ARE'ler tanımlandı.

Sonuç: Sonuçlarımız otofaji ile ilişkili komponentlerin androjen sinyalizasyonu ile sıkı şekilde düzenlenebileceğini önermektedir.

Anahtar kelimeler: Otofaji, Androjen Cevap Elementleri, Matinspector, Prostat Kanseri, İn Silico Analiz.

Introduction

Autophagy is one of the most important and highly conserved physiological cellular process for degradation of misfolded proteins and damaged organelles. Besides protective and catabolic roles, autophagy has been shown to be associated with secretion (1,2). Basically, autophagy is a key player for cell death, cell development, tumor suppression, and also adaptation to nutrient deprivation (3). In recent years, different selective forms of autophagy have been characterized, including mitophagy, pexophagy, ER-phagy, lipophagy, aggrephagy, ribophagy and much more (4,5,6). However, autophagy has been associated with several pathologies, including neurodegenerative diseases, infectious diseases, metabolic diseases and cancer (7). The mechanism of autophagy initiates the formation of double membrane vesicles called autophagosome. These autophagosomes encapsulate the cytoplasmic components and its fused with lysosome to degradation of these components (8). That is, functional autophagy has a multi-step mechanism in which many proteins play a synchronized role. The so-called autophagy-related (ATG) genes and proteins are central to this process (9).

Mammalian autophagy is regulated by 6 different protein complexes. These complexes are the ULK1–ATG13–FIP200–ATG101, VPS34–VPS15–Beclin1, WIPI/ATG18–ATG2 complex, the multi-spanning transmembrane protein ATG9A, the ubiquitin-like ATG5/ATG12 system, and the ubiquitin-like ATG8/LC3 conjugation system. These six-protein complex regulate different steps during autophagosome maturation, including vesicle nucleation, autophagosomal membrane elongation and integration of autophagosome (10-15).

Prostate cancer is the second leading cause of cancer mortality among males and the incidence is very high compared to other types of cancer. Over 47,000 men are diagnosed with prostate cancer every year in the United Kingdom. On the other hand, this number is at approximately 3.3 million in the United States (16,17). The androgen receptor (AR) and androgen mediated signaling plays a critical role in any step of the development of normal prostate gland and also molecular pathogenesis of prostate cancer (18). After the androgen binding, AR dissociates from the chaperone complex proteins, forms a homodimeric structure through conformational change and is translocated into the nucleus. Once translocated into the nucleus, dimerized AR then acts as a ligand-dependent active transcription factor and regulate the gene expression by selectively binding to the consensus Androgen Response Element (ARE) sequences in the promoter or enhancer regions of target genes. Therefore, AREs have a critical role in the direct regulation of AR mediated gene expression (19,20). AREs contain two hexameric with a three base-pair spacer with a palindromic (5'-AGAACAxxxTGTTCT-3') or dihexameric (5'-AGAACAxxxAGAACA-3') repeats (21). Therefore, it is important to determine the putative AREs so that the regulation of different molecular pathways by androgen signaling can be understood.

Prostate cancer cells are also known to be have a high secretor capacity. In particular, proinflammatory cytokines such as

IL-6 have been highly expressed in invasive prostate cancer types (22). Intact autophagy is required for the elaboration of secreted proinvasive factors (23). Therefore, it is of great importance to characterize the androgen mediated hormonal regulation of autophagy in prostate cancer. The number of publications establishing a link between link androgen receptor and autophagy has been constantly increasing. Nevertheless, there is a limited number of publications concerning the directly regulation of autophagy by AR. In 2017, Blessing et al. identified autophagic core members as ATG4B, ATG4D, ULK1, ULK2 and transcription factor TFEB, a master regulator of lysosomal biogenesis and function as novel androgen responsive genes (24).

In this study, in order to identify putative AREs, the thirty-three promoter regions of autophagy related genes by using matinspector bioinformatics tool were investigated (25). We defined 7 putative AREs for the ATG2A, 13 for ATG2B, 14 for ATG3, 12 for ATG4A, 8 for ATG4B, 10 for ATG4C, 10 for ATG4D, 8 for ATG5, 9 for ATG7, 11 for ATG9A, 9 for ATG9B, 19 for ATG10, 10 for ATG12, 1 for ATG13, 6 for ATG14, 11 for ATG16L1, 7 for ATG16L2, 6 for ATG101, 13 for BECN1, 7 for GABARAP, 5 for GABARAPL1, 12 for GABARAPL2, 7 for MAP1LC3A, 7 for MAP1LC3B2, 10 for MAP1LC3C, 3 for MAP1LC3B, 5 for RB1CC1, 11 for SNX4, 8 for SNX30, 10 for ULK1, 4 for ULK2, 15 for WIPI1 and 8 ARE for WIPI2 gene. The results of in silico analysis suggest that autophagy pathway may be tightly regulated via androgen signaling, and this process would give a new perspective to the treatment of prostate cancer.

Material and Methods

In Silico Analysis

Promoter sequences (from -9999 to +1) of the autophagy related target genes were accessed and extracted from University of California, Santa Cruz (UCSC) Genome Browser and Eukaryotic Promoter Database (EPD) in FASTA format (26). In an effort to find putative binding sites for androgen receptor binding motif (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACxxxAGAACA), the V\$GREF matrix was selected from the matinspector bioinformatics tool (Genomatix Software, Munich, Germany, <http://www.genomatix.de>) and the threshold value was determined as 1.0. Located under the V\$GREF matrix ARE.01, ARE.02, ARE.03, ARE.04 submatrices were used for prediction of putative AREs. Finally, AR specific binding sites for each autophagy related genes were indicated on the schematic promoter maps.

Results

In Silico Analysis Supports The Regulation Of Autophagy Related Genes Via Androgen Signaling

First, the members of 6 different protein complexes regulating mammalian autophagy were identified (Table 1), and then in order to identify the AREs on ULK1, ULK2, ATG2A, ATG2B, ATG3, ATG4A, ATG4B, ATG4C, ATG4D, ATG5, BECN1, ATG7, GABARAP, GABARAPL1, GABARAPL2, MAP1LC3A, MAP1LC3B, MAP1LC3B2, MAP1LC3C, ATG9A, ATG9B, ATG10, ATG12, ATG13, ATG14,

Table 1. Mammalian autophagy related proteins. Common mammalian autophagy related component names and synonyms are given, along with yeast orthologous

Gene symbol (Human)	Approval name	Synonyms	Gene symbol (yeast)	References
ULK1	unc-51 like autophagy activating kinase 1	ATG1; ATG1A; UNC51; hATG1; Unc51.1	Atg1a	(27)
ULK2	unc-51 like autophagy activating kinase 2	KIAA0623, Unc51.2, ATG1B	Atg1b	(27)
ATG2A	autophagy related 2A	KIAA0404	Atg2	(28)
ATG2B	autophagy related 2B	FLJ10242, C14orf103	Atg2	(28)
ATG3	autophagy related 3	PC3-96, FLJ22125, MGC15201, DKFZp564M1178, APG3L	Atg3	(27)
ATG4A	autophagy related 4A cysteine peptidase	AUTL2, APG4A	Atg4	(29)
ATG4B	autophagy related 4B cysteine peptidase	Apg4B, KIAA0943, DKFZp586D1822, AUTL1, APG4B	Atg4	(29)
ATG4C	autophagy related 4C cysteine peptidase	FLJ14867, AUTL3, AUTL1, APG4C	Atg4	(29)
ATG4D	autophagy related 4D cysteine peptidase	APG4-D, AUTL4, APG4D	Atg4	(29)
ATG5	autophagy related 5	ASP, APG5, hAPG5, APG5L, Apoptosis-specific protein	Atg5	(27)
BECN1	beclin1	ATG6, VPS30	Vps30/Atg6	(27)
ATG7	autophagy related 7	GSA7, DKFZp434N0735, APG7L	Atg7	(30)
GABARAP	GABA type A receptor-associated protein	ATG8A, MM46	Atg8	(31)
GABARAPL1	GABA type A receptor associated protein like 1	gec1, ATG8B, ATG8L, APG8L	Atg8	(31)
GABARAPL2	GABA type A receptor associated protein like 2	ATG8C, GATE-16, GATE16, ATG8, GEF2	Atg8	(31)
MAP1LC3A	microtubule associated protein 1 light chain 3 alpha	ATG8E, LC3A, MAP1BLC3, MAP1ALC3, LC3	Atg8	(32)
MAP1LC3B	microtubule associated protein 1 light chain 3 beta	ATG8F	Atg8	(32)
MAP1LC3B2	microtubule associated protein 1 light chain 3 beta 2	ATG8G	Ayg8	(32)
MAP1LC3C	microtubule associated protein 1 light chain 3 gamma	ATG8J	Atg8	(32)
ATG9A	autophagy related 9A	FLJ22169, APG9L1	Atg9a	(27)
ATG9B	autophagy related 9B	FLJ14885, APG9L2, SONE, NOS3AS	Atg9b	(27)
ATG10	autophagy related 10	DKFZP586I0418, FLJ13954, APG10L	Atg10	(32)
ATG12	autophagy related 12	APG12, APG12L	(27)	
ATG13	autophagy related 13	KIAA0652	Atg13	(27)
ATG14	autophagy related 14	ATG14L, KIAA0831	Atg14	(27)
ATG16L1	autophagy related 16 like 1	WDR30, ATG16A, FLJ10035, APG16L, ATG16L	Atg16	(27)
ATG16L2	autophagy related 16 like 2	FLJ00012, ATG16B, WDR80	Atg16	(27)
RB1CC1	RB1 inducible coiled-coil 1	PPP1R131, DRAGOU14, FIP200, Cc1, KIAA0203, ATG17	Atg17	(27)
WIPI1	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 1	FLJ10055, WIPI49, ATG18A, ATG18	Atg18a	(27)
WIPI2	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 2	ATG21, FLJ12979, FLJ14217, DKFZp686P02188, CGI-50, ATG18B, DKFZP434J154, FLJ42984	Atg18b	(27)
SNX30	sorting nexin family member 30	ATG24A	Atg20	(27)
SNX4	sorting nexin 4	ATG24B	Atg24	(27)
ATG101	autophagy related 101	FLJ11773, C12orf44	-	(34)

Table 2. Mammalian autophagy related proteins. Common mammalian autophagy related component names and functional role within Autophagy is shown, in addition to chromosomal localization address, NCBI and HGNC Gene ID

Gene symbol (Human)	Function	Chromosomal localization	NCBI Gene ID	HGNC ID	References
ULK1	Ser/Thr protein kinase, Initiation of autophagy, mTORC1 binding partner	12q24.33	8408	HGNC:12558	(27)
ULK2	Ser/Thr protein kinase, Initiation of autophagy, mTORC1 binding partner	17p11.2	9706	HGNC:13480	(27)
ATG2A	WIPI4 interacting protein	11q13.1	23130	HGNC:29028	(28)
ATG2B	autophagosome formation and regulation of lipid droplet morphology and dispersion	14q32.2	55102	HGNC:20187	(28)
ATG3	Ubiquitin-like-conjugating enzyme, E2-like enzyme	3q13.2	64422	HGNC:20962	(27)
ATG4A	Cysteine protease, Deconjugating enzyme	Xq22.3	115201	HGNC:16489	(29)
ATG4B	Cysteine protease, Deconjugating enzyme	2q37.3	23192	HGNC:20790	(29)
ATG4C	Cysteine protease, Deconjugating enzyme	1p31.3	84938	HGNC:16040	(29)
ATG4D	Cysteine protease, Deconjugating enzyme	19p13.2	84971	HGNC:20789	(29)
ATG5	E3-like enzyme, Conjugated by ATG12	6q21	9474	HGNC:589	(27)
BECN1	core subunit of the PI3K complex I and II	17q21.31	8678	HGNC:1034	(27)
ATG7	E1-like enzyme	3p25.3	10533	HGNC:16935	(30)
GABARAP	ubiquitin-like protein, conjugated to PE	17p13.1	11337	HGNC:4067	(31)
GABARAPL1	ubiquitin-like protein, conjugated to PE	12p13.2	23710	HGNC:4068	(31)
GABARAPL2	ubiquitin-like protein, conjugated to PE	16q23.1	11345	HGNC:13291	(31)
MAP1LC3A	Ubiquitin-like protein conjugated to phosphatidylethanolamine (PE)	20q11.22	84557	HGNC:6838	(32)
MAP1LC3B	Ubiquitin-like protein conjugated to phosphatidylethanolamine (PE)	16q24.2	81631	HGNC:13352	(32)
MAP1LC3B2	Ubiquitin-like protein conjugated to phosphatidylethanolamine (PE)	12q24.22	643246	HGNC:34390	(32)
MAP1LC3C	Ubiquitin-like protein conjugated to phosphatidylethanolamine (PE)	1q43	440738	HGNC:13353	(32)
ATG9A	Transmembrane protein, Autophagosome assembly	2q35	79065	HGNC:22408	(27)
ATG9B	Transmembrane protein, Autophagosome assembly	7q36.1	285973	HGNC:21899	(27)
ATG10	E2-like conjugating enzyme	5q14.1-q14.2	83734	HGNC:20315	(32)
ATG12	E3-like enzyme, Ubiquitin like protein	5q22.3	9140	HGNC:588	(27)
ATG13	Subunit of the autophagy initiation complex, Links Atg17 to Atg1	11p11.2	9776	HGNC:29091	(27)
ATG14	Autophagy-specific subunit of the PtdIns3K complex	14q22.3	22863	HGNC:19962	(27)
ATG16L1	conjugation of phosphatidylethanolamine (PE), Interact with ATG5 and ATG12	2q37.1	55054	HGNC:21498	(27)
ATG16L2	conjugation of phosphatidylethanolamine (PE), Interact with ATG5 and ATG12	11q13.4	89849	HGNC:25464	(27)
RB1CC1	Scaffold for ULK1/2 and ATG13	8q11.23	9821	HGNC:15574	(27)
WIPI1	formation of pre-autophagosomal structures, PdtIns3K binding protein	17q24.2	55062	HGNC:25471	(27)
WIPI2	formation of pre-autophagosomal structures, PdtIns3K binding protein	7p22.1	26100	HGNC:32225	(27)
SNX30	Organelle autophagy	9q32	401518	HGNC:23685	(27)
SNX4	Organelle autophagy	3q21.2	8723	HGNC:11175	(27)
ATG101	ATG13-binding protein	12q13.13	60673	HGNC:25679	(34)

ATG16L1, ATG16L2, RB1CC1, WIPI1, WIPI2, SNX30, SNX4 and ATG101 promoter sites, the sequences from -9999 to +1 were determined using the database in UCSC and EPD and extracted in FASTA format, and specific binding motifs for AR were analyzed using matinspector bioinformatics tool (26).

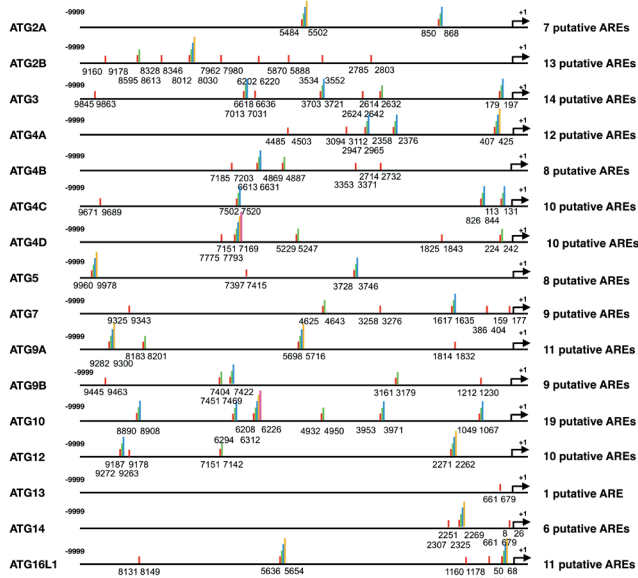


Figure 1. *In silico* analysis yielded different putative AREs in 33 promoter regions of autophagy related genes. Extracted promoter sequences were analyzed by matinspector bioinformatics tool. The ARE matrix (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACxxxAGAACA) was used to determine the regions where the androgen receptor would bind. Each colored bar refers to the different putative AREs in the same location

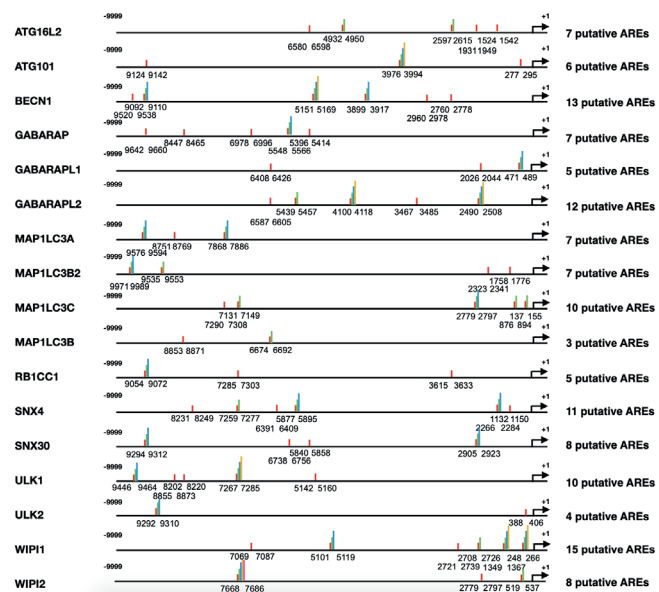


Figure 2. *In silico* analysis yielded different putative AREs in 33 promoter regions of autophagy related genes. Extracted promoter sequences were analyzed by matinspector bioinformatics tool. The ARE matrix (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACxxxAGAACA) was used to determine the regions where the androgen receptor would bind. Each colored bar refers to the different putative AREs in the same location.

ARE regions identified for thirty-three autophagy-related genes were presented in a list (Figure 1, 2). As it is indicated, numerous consensus AR binding sites were found. As a result of the analysis, 7 for ATG2A, 13 for ATG2B, 14 for ATG3, 12 for ATG4A, 8 for ATG4B, 10 for ATG4C, 10 for ATG4D, 8 for ATG5, 9 for ATG7, 11 for ATG9A, 9 for ATG9B, 19 for ATG10, 10 for ATG12, 1 for ATG13, 6 for ATG14, 11 for ATG16L1, 7 for ATG16L2, 6 for ATG101, 13 for BECN1, 7 for GABARAP, 5 for GABARAPL1, 12 for GABARAPL2, 7 for MAP1LC3A, 7 for MAP1LC3B2, 10 for MAP1LC3C, 3 for MAP1LC3B, 5 for RB1CC1, 11 for SNX4, 8 for SNX30, 10 for ULK1, 4 for ULK2, 15 for WIPI1 and 8 putative AREs for WIPI2 were identified (Figure 1, 2) (Table 2) (Table 3), and the details of these regions were presented in an excel file (Supplementary Information).

Table 3. The number of putative AREs in promoter and near the promoter region of Autophagy related genes

Target Gene	Number of putative AREs
ATG2A	7 putative AREs
ATG2B	13 putative AREs
ATG3	14 putative AREs
ATG4A	12 putative AREs
ATG4B	8 putative AREs
ATG4C	10 putative AREs
ATG4D	10 putative AREs
ATG5	8 putative AREs
ATG7	9 putative AREs
ATG9A	11 putative AREs
ATG9B	9 putative AREs
ATG10	19 putative AREs
ATG12	10 putative AREs
ATG13	1 putative ARE
ATG14	6 putative AREs
ATG16L1	11 putative AREs
ATG16L2	7 putative AREs
ATG101	6 putative AREs
BECN1	13 putative AREs
GABARAP	7 putative AREs
GABARAPL1	5 putative AREs
GABARAPL2	12 putative AREs
MAP1LC3A	7 putative AREs
MAP1LC3B2	7 putative AREs
MAP1LC3C	10 putative AREs
MAP1LC3B	3 putative AREs
RB1CC1	5 putative AREs
SNX4	11 putative AREs
SNX30	8 putative AREs
ULK1	10 putative AREs
ULK2	4 putative AREs
WIPI1	15 putative AREs
WIPI2	8 putative AREs

Discussion

Autophagy is a major cellular pathway that is responsible for removal of damaged organelles, misfolded or long-lived proteins by lysosome in eukaryotic cells. In other words, autophagy is a self-digesting mechanism that plays a vital role for maintaining cellular homeostasis. Therefore, it is seen to be extremely well conserved in the evolutionary process (35). Autophagy is known to be the key player for cell death, cell development, tumor suppression, and also adaptation to nutrient deprivation. Besides protective and catabolic roles, autophagy has been shown to be associated with secretion (23). It is known that the disorders observed in autophagy have pathological effects, including neurodegenerative diseases, infectious diseases, metabolic diseases and cancer.

The autophagic pathway plays an important role in the secretion of proinvasive factors associated with invasion and migration (23). One of the major reasons for the failure of the treatment of cancer is the inability to prevent migration and invasive properties (36). Therefore, autophagy has become an important target for therapeutic approaches. There is limited information in the literature on androgen receptor mediated regulation of the autophagic pathway. Blessing et al. reported that the 4 core autophagy genes, which are ATG4B, ATG4D, ULK1 and ULK2, were transcriptional targets of the androgen receptor. In addition, TFEB, a master regulator of lysosomal biogenesis and function, has also been shown to be AR-mediated transcriptionally regulated (24), however, there is no any information about possible regulation of other autophagic members by directly AR. Apart from the direct transcriptional regulation of autophagy with AR, there are publications regarding the possible regulation via crosstalk with other cellular pathways. Androgens modulate autophagy via regulation of ER chaperone glucose-regulated protein 78/BiP in prostate cancer (37). On the other hand, a previous study indicated that AR promotes prostate cancer cell growth through autophagy down-regulation (38). In another study, increased ROS levels by androgen stimulation led to autophagic induction (39).

In accordance with the multistep process, 6 different protein complexes are involved in autophagy, respectively ULK1–ATG13–FIP200–ATG101, VPS34–VPS15–Beclin1, WIPI/ATG18–ATG2 complex, the multi-spanning transmembrane protein ATG9A, the ubiquitin-like ATG5/ATG12 system, and the ubiquitin-like ATG8/LC3 conjugation system (10-15). In this study, the possible regulation of selected autophagy related genes including ULK1, ULK2, ATG2A, ATG2B, ATG3, ATG4A, ATG4B, ATG4C, ATG4D, ATG5, BECN1, ATG7, GABARAP, GABARAPL1, GABARAPL2, MAP1LC3A, MAP1LC3B, MAP1LC3B2, MAP1LC3C, ATG9A, ATG9B, ATG10, ATG12, ATG13, ATG14, ATG16L1, ATG16L2, RB1CC1, WIPI1, WIPI2, SNX30, SNX4 and ATG101 via androgen signaling by matinspector bioinformatics tool was examined. The results demonstrate that the promoter regions (-9999 to +1) of autophagy-associated genes are putative ARE sequences.

Conclusion

Considering the fact that there is a lack of detailed information, and prominent / significant relationship between androgen signaling and autophagy has been a major limitation in the field of prostate cancer, there is a strong evidence that these *in silico* analysis results support that autophagy pathway may be regulated via androgen signaling, and this process would bring a new perspective to the treatment of prostate cancer. Although further studies are required to understand the role of androgens on autophagy in prostate cancer, these results support the critical roles of androgens on autophagy by via AR-associated transcriptionally regulation.

References

1. Farhan H, Kundu M, Ferro-Novick S. The link between autophagy and secretion: a story of multitasking proteins. *Mol Biol Cell*. 2017;28(9):1161-4.
2. Manjithaya R, Subramani S. Role of autophagy in unconventional protein secretion. *Autophagy*. 2010;6(5):650-1.
3. Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci*. 2014;15(2):3145-53.
4. Beau I, Esclatine A, Codogno P. Lost to translation: when autophagy targets mature ribosomes. *Trends Cell Biol*. 2008;18(7):311-4.
5. Kraft C, Reggiori F, Peter M. Selective types of autophagy in yeast. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(9):1404-12.
6. van der Vaart A, Mari M, Reggiori F. A picky eater: exploring the mechanisms of selective autophagy in human pathologies. *Traffic*. 2008;9(3):281-9.
7. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132(1):27-42.
8. Button RW, Roberts SL, Willis TL, Hanemann CO, Luo S. Accumulation of autophagosomes confers cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2017;292(33):13599-614.
9. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:107-32.
10. Ganley IG, Lam du H, Wang J, Ding X, Chen S, Jiang X. ULK1.ATG13. FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J Biol Chem*. 2009;284(18):12297-305.
11. Morris DH, Yip CK, Shi Y, Chait BT, Wang QJ. Beclin1-VPS34 complex architecture: understanding the nuts and bolts of therapeutic targets. *Front Biol*. 2015;10(5):398-426.
12. Obara K, Sekito T, Niimi K, Ohsumi Y. The Atg18-Atg2 complex is recruited to autophagic membranes via phosphatidylinositol 3-phosphate and exerts an essential function. *J Biol Chem*. 2008;283(35):23972-80.
13. Tamura H, Shibata M, Koike M, Sasaki M, Uchiyama Y. Atg9A protein, an autophagy-related membrane protein, is localized in the neurons of mouse brains. *J Histochem Cytochem*. 2010;58(5):443-53.
14. Otomo C, Metlagel Z, Takaesu G, Otomo T. Structure

- of the human ATG12~ATG5 conjugate required for LC3 lipidation in autophagy. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20(1):59-66.
15. Lee Y-K, Lee J-A. Role of the Mammalian ATG8/LC3 Family in Autophagy: Differential and Compensatory Roles in the Spatiotemporal Regulation of Autophagy. *BMB reports.* 2016;49(8):424-30.
16. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-89.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30.
18. Jiang M, Ma Y, Chen C, Fu X, Yang S, Li X, et al. Androgen-responsive gene database: integrated knowledge on androgen-responsive genes. *Mol Endocrinol.* 2009;23(11):1927-33.
19. Massie CE, Mills IG. Global identification of androgen response elements. *Methods Mol Biol.* 2011;776:255-73.
20. Shaffer PL, Jivan A, Dollins DE, Claessens F, Gewirth DT. Structural basis of androgen receptor binding to selective androgen response elements. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(14):4758-63.
21. Horie-Inoue K, Bono H, Okazaki Y, Inoue S. Identification and functional analysis of consensus androgen response elements in human prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325(4):1312-7.
22. Culig Z. Proinflammatory cytokine interleukin-6 in prostate carcinogenesis. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2(3):231-8.
23. Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes Dev.* 2016;30(17):1913-30.
24. Blessing AM, Rajapakshe K, Reddy Bollu L, Shi Y, White MA, Pham AH, et al. Transcriptional regulation of core autophagy and lysosomal genes by the androgen receptor promotes prostate cancer progression. *Autophagy.* 2017;13(3):506-21.
25. Masuda, K, Werner T, Maheshwari S, Frisch M, Oh S, Petrovics G, et al. Androgen receptor binding sites identified by a GREF_GATA model. *J Mol Biol.* 2005;353(4):763-71.
26. Cavin Périer R, Junier T, Bucher P. The Eukaryotic Promoter Database EPD. *Nucleic Acids Res.* 1998;26(1):353-7.
27. Proikas-Cezanne T, Takacs Z, Dönnies P, Kohlbacher O. WIPI proteins: essential PtdIns3P effectors at the nascent autophagosome. *J Cell Sci.* 2015;128(2):207-17.
28. Velikkakath AK, Nishimura T, Oita E, Ishihara N, Mizushima N. Mammalian Atg2 proteins are essential for autophagosome formation and important for regulation of size and distribution of lipid droplets. *Mol Biol Cell.* 2012;23(5):896-909.
29. Li M, Hou Y, Wang J, Chen X, Shao ZM, Yin XM. Kinetics comparisons of mammalian Atg4 homologues indicate selective preferences toward diverse Atg8 substrates. *J Biol Chem.* 2011;286(9):7327-38.
30. Komatsu M, Wang QJ, Holstein GR, Friedrich VL Jr, Iwata J, Kominami E, et al. Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(36):14489-94.
31. Rogov V, Dötsch V, Johansen T, Kirkin V. Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins form the molecular basis for selective autophagy. *Mol Cell.* 2014;53(2):167-78.
32. Pontano Vaites L, Paulo JA, Huttlin EL, Harper JW. Systematic analysis of human cells lacking ATG8 proteins uncovers roles for GABARAPs and the CCZ1/MON1 regulator C18orf8/RMC1 in macro and selective autophagic flux. *Mol Cell Biol.* 2017;38(1):pii:e00392-17.
33. Phillips AR, Suttangkakul A, Vierstra RD. The ATG12-conjugating enzyme ATG10 is essential for autophagic vesicle formation in *Arabidopsis thaliana*. *Genetics.* 2008;178(3):1339-53.
34. Suzuki H, Kaizuka T, Mizushima N, Noda NN. Structure of the Atg101-Atg13 complex reveals essential roles of Atg101 in autophagy initiation. *Nat Struct Mol Biol.* 2015;22(7):572-80.
35. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature.* 2008;451(7182):1069-75.
36. Davis S, Wang J, Ferro-Novick S. Crosstalk between the Secretory and Autophagy Pathways Regulates Autophagosome Formation. *Dev Cell.* 2017;41(1):23-32.
37. Bennett HL, Fleming JT, O'Prey J, Ryan KM, Leung HY. Androgens modulate autophagy and cell death via regulation of the endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 78/BiP in prostate cancer cells. *Cell Death Dis.* 2010;9(1):e72.
38. Hao K, Zhao S, Cui D, Zhang Y, Jiang C, Jing Y, et al. Androgen receptor antagonist bicalutamide induces autophagy and apoptosis via ULK2 upregulation in human bladder cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(7):7603-15.
39. Shi Y, Han JJ, Tennakoon JB, Mehta FF, Merchant FA, Burns AR, et al. Androgens promote prostate cancer cell growth through induction of autophagy. *Mol Endocrinol.* 2013;27(2):280-95.

Günübirlik Cerrahi Tedavilerin
10 Yıllık Epidemiyolojik AnaliziThe Epidemiologic Analysis of Ambulatory
Surgical Treatments During a 10-year PeriodÇağrı Burdurlu¹, Volkan Dağışan¹, Fatih Cabbar¹¹Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Özet

Amaç: Bu retrospektif çalışmada 10 yıl içerisinde lokal anestezi altında uygulanan günübirlik cerrahi tedavilerin demografik verilere, yapılan işlemlerin sıklığına ve yıllara göre dağılımını analiz etmek amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Ocak 2009 ile Aralık 2018 tarihleri arasında günübirlik cerrahi tedavi gören hastaların demografik verileri ve uygulanan tedaviler incelenmiştir. Sonuçlar ki-kare testi ile değerlendirilmiştir ($p<0,05$).

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların %46'sı erkek, %53'ü kadın olarak tespit edildi. Katılımcıların yaş aralıkları 11-96 arası değişirken, yaş ortalaması 40,36 olarak bulundu. Hasta yoğunluğu en fazla 51-60 yaş grubunda (%17,13), en az 81 yaş üstü (%1,95) grupta bulunmuştur. Diş çekimi (%67), implant (%14) ve gömülü diş çekimi (%7) sırasıyla en sık uygulanan tedaviler olarak tespit edilmiştir. Artrosentez, biyopsi, epulis-fibrom operasyonu, frenektomi, gömülü diş çekimi, implant, komplikasyonlu diş çekimi, kök ucu rezeksiyonu, ortodontik amaçlı gömülü dişlerin üzerinin açılması ve reimplantasyon tedavilerinde kadın hastaların dağılımları; çene kırığı, diş çekimi ve kist operasyonlarında ise erkek hastaların dağılımları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların yıllara göre dağılımları değişiklik gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Günübirlik cerrahi tedavilerin analizi bu alanda hizmet veren kurumlar için aydınlatıcı verilere sahip olmaktadır. Kalitenin iyileştirilmesi için planlama yapılması, oral cerrahi eğitiminin geliştirilmesi ve hastaların ağız sağlığının önemi konusunda farkındalığının artırılması bu verilerle sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Günübirlik Cerrahi, Lokal Anestezi, Diş Çekimi, İmplant.

Abstract

Objective: The aim of this retrospective study was to evaluate the ambulatory surgical operations under local anesthesia with a 10 year period regarding to demographic data, frequency of the interventions and distribution of years.

Material-Method: Demographic data and treatments of patients who underwent ambulatory surgical operations between January 2009 and December 2018 were analyzed. The results were analyzed by Chi-squared tests ($p<0.05$).

Results: Forty-six percent of the patients were female and 53% were male. The age range is from 11 to 96 years, with mean age of 40.36. The distribution of the patients was highest in the 51-60 age group (17.13%) and lowest in the 81 and older age group (1.95%). Tooth extraction (67%), implant (14%) and impacted tooth extraction (7%) were determined as the most common operations respectively. While the female distribution was statistically higher in arthrolysis, biopsy, epulis-fibrom removal, frenectomy, impacted tooth extraction, orthodontic exposition and reimplantation; male participants were statistically higher in trauma, tooth extraction and cyst operations ($p<0,05$). Although distribution of patients varies over the years, no statistically difference was found ($p<0,05$).

Conclusions: The analysis of ambulatory surgical treatments provides insightful data for institutions serving in this field. The accurate planning of quality improvement, enhancing oral surgery curricula and promoting patients' awareness of the importance of oral health can be achieved with these data.

Keywords: Ambulatory Surgery, Local Anesthesia, Tooth Extraction, Implant.

Giriş

Toplulararası epidemiyolojik veriler, sağlık sistemlerinin doğru analizine imkan tanımaktadır. Ülkelerin sosyokültürel özellikleri karşılaşılan hastalıkların dağılımını önemli ölçüde etkiler. Ağız ve diş sağlığı, genel sağlığın önemli bir göstergesidir (1). En sık karşılaşılan kronik rahatsızlıkların

başında gelen ağız hastalıklarının prevalansı, bireyin sosyal hayatına etkisi ve tedavi maliyetleri toplum sağlığının önemli bir sorunudur (2). Diş kaybı, ağız sağlığı ve genel sağlık durumunun önemli bir indikatörüdür. Diş kaybını azaltmak ağız ve diş sağlığını sağlamada önemli hedeflerden biridir (3). Birinci basamak oral cerrahi tedaviler muayenehane veya

klirik ortamlarında gerçekleştirilebilirken, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler çoğunlukla bünyesinde uzman hekimlerin bulunduğu hastane şartlarında tamamlanabilmektedir.

Günübirlik cerrahi terimi etkili ve güvenli bir şekilde cerrahi tedavisi sağlanan hastanın aynı gün içerisinde taburcu edilmesini tanımlar (4). Basit veya orta zorluk derecesindeki vakalar lokal, rejyonel yada genel anestezi altında hastanede yatış gerektirmeden, günübirlik tedavi edilebilirler. Oral cerrahi tedavilerin büyük bir kısmı da günübirlik müdahalelerle gerçekleştirilebilmektedir (5). Sürmüş veya gömülü diş çekimleri, implant tedavileri, sinüs tabanı yükseltilmesi, preprotetik cerrahi girişimler, kistlerin enükleasyonu, ağız içi yumuşak doku müdahaleleri ve biyopsiler en sık uygulanan günübirlik cerrahi tedavilerdir. Çalışmanın amacı, Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda son 10 yıl içerisinde lokal anestezi altında günübirlik tedavi gören hastaların kayıtları incelenerek yapılan işlemlerin sıklığı, yıllara göre dağılımı, yaş ve cinsiyete göre değişiminin değerlendirmesidir. Elde edilen veriler ile tedavi hizmetlerinin geliştirilmesi ve ihtiyaçlar doğrultusunda kalite standartlarının yükseltilmesi çalışmanın ana amacıdır.

Materyal-Metot

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu etik onayı (Karar no: 1111) ile Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan 18 yaş altı katılımcıların ebeveylelerinden, 18 yaş üstü katılımcıların kendilerinden onam formu alındı. Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı klinik ve ameliyathanelerinde 01 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2018 yılları arasında lokal anestezi altında günübirlik cerrahi tedavi gören hastaların demografik verileri ve uygulanan cerrahi tedaviler retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, uygulanan tedavi ve tarihi kaydedildi.

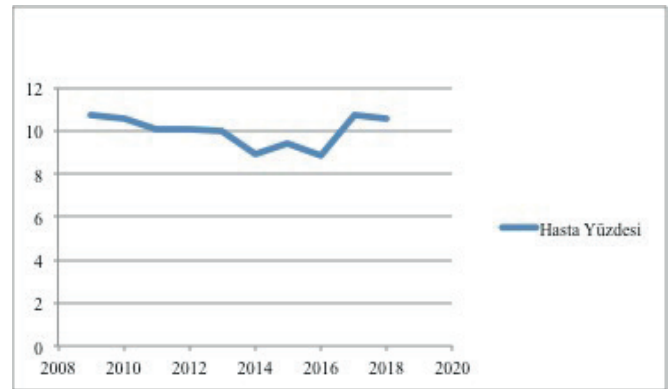
İstatistik Değerlendirme

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların oftalmolojik ve demografik verileri Tablo 1'de Çalışmaya katılan hastaların %46,24'ü erkek, %53,76'sı kadın olarak tespit edildi. Katılımcıların yaş ortalaması $40,36\pm 20,59$ olarak bulundu. Katılımcıların yaş ve cinsiyet bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Hasta yoğunluğu en fazla 51-60 yaş aralığında (%17,13) tespit edilirken; 81 yaş üstü (%1,95) en az yoğunluğa sahip grup olarak kaydedildi (Tablo 2). Uygulanan 28 farklı tedavi yönteminden 4'ünün sıklığı %1'in üzerinde bulundu (Tablo 3). Diş çekimi (%67), implant (%14), ve gömülü diş çekimi (%7) sırasıyla en sık uygulanan tedaviler olarak tespit edildi (Tablo 3). Artrosentez, biyopsi, epulis-fibrom operasyonu, frenektomi, gömülü diş çekimi, implant,

komplikasyonlu diş çekimi, kök ucu rezeksiyonu, ortodontik amaçlı gömülü dişlerin üzerinin açılması ve reimplantasyon tedavilerinde kadın hastaların dağılımları; çene kırığı, diş çekimi ve kist operasyonlarında ise erkek hastaların dağılımları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Kalan tedavilerde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$) (Tablo 4). Hastaların yıllara göre dağılımları değişiklik gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p<0,05$) (Şekil 1).



Şekil 1. Hasta yüzdesinin yıllara göre dağılımı

Tablo 1. Toplam hasta ve cinsiyet dağılımı

Yaş	%	Ort±SS	Minimum	Maximum
Erkek	46,24	39,51±20,77	0	97
Kadın	53,76	41,08±20,41	0	96
Total	100	40,36±20,59	0	97

Tablo 2. Hastaların yaş aralıkları

Yaş Grupları	%
0-10 Yaş	9,55
11-20 Yaş	11,58
21-30 Yaş	14,28
31-40 Yaş	13,71
41-50 Yaş	15,65
51-60 Yaş	17,13
61-70 Yaş	11,13
71-80 Yaş	5,03
>81 Yaş	1,95
Cinsiyet	
Erkek	46,24
Kadın	53,76

Tablo 3. Uygulanan tedaviye göre hasta dağılımı

	%
Alveol Plastisi	0,41
Alveolit Cerrahi Tedavisi	0,07
Apse Drenajı	0,33
Artrosentez	0,22
Biyopsi	0,88
Büyük Ameliyat	0,08
Çene Kırığı	0,08
Diş Çekimi	66,77
Epulis-Fibrom Operasyonu	0,42
Frenektomi	0,92
Gömülü Diş Çekimi	7,21
Kapışon İzalesi	0,02
İmplant	13,74
Kist Operasyonu	0,62
Komplikasyonlu Diş Çekimi	6,22
Kök Ucu Rezeksiyonu	0,45
Küçük Ameliyat	0,20
Oro-Antral Fistül Tedavisi	0,02
Orta Ameliyat	0,07
Ortodontik Amaçlı Gömülü Dişlerin Üzerinin Açılması	0,36
Osteomyelitis veya Osteitis Operasyonu	0,02
Reimplantasyon	0,01
Segmantal Osteotomi	0,00
Sert Doku Greftleme	0,24
Sinüs Lifting	0,55
Torus Operasyonu	0,01
Vestibül Plastiği	0,02
Yumuşak Doku Greftleme	0,02

Tartışma

On yıl içerisinde uygulanan günübirlik cerrahi tedavilerin dağılımının değerlendirildiği bu çalışmada diğer çalışmalara paralel olarak kadın hastaların sayısı erkeklerden fazla bulunmuştur (1, 6, 7). Çalışmamızda kadınlarda gömülü diş çekimi, implant tedavisi ve ortodontik amaçlı gömülü dişlerin üzerinin açılması erkeklerden daha fazla bulunmuştur. Elde edilen veriler kadınların gömülü dişlerin neden olduğu rahatsızlıklara, diş kayıpları ve çapraşıklıklarına erkeklerden daha fazla önem verdiğini ve ağız sağlığı konusunda daha fazla bilinçli olduğunu gösteriyor olabilir (8). İlave olarak, kadınlarda gömülü diş prevalansının fazla olması büyüme-gelişim süreçleriyle ilişkili de olabilmektedir. Üçüncü molarların sürmeye başladığı dönemde kadınlarda büyüme-gelişim sona ererken, erkeklerde devam etmekte ve dişlerin sürebileceği boşluk oluşabilmekte (9). Diğer çalışmalara paralel olarak erkek hastaların diş çekimi oranlarının yüksek bulunması, ağız hijyen alışkanlıklarının zayıf olabileceği ile açıklanırken; çene kırıklarının daha sık izlenmesi, kavga, spor

Tablo 4. Cinsiyete göre tedavi dağılım yüzdesi

	%	Erkek	Kadın
Alveol Plastisi	0,41	0,41	0,41
Alveolit Cerrahi Tedavisi	0,05	0,05	0,08
Apse Drenajı	0,34	0,34	0,31
Artrosentez	0,03	0,03	0,39
Biyopsi	0,76	0,76	0,99
Büyük Ameliyat	0,08	0,08	0,09
Çene Kırığı	0,11	0,11	0,06
Diş Çekimi	70,17	70,17	63,84
Epulis-Fibrom Operasyonu	0,36	0,36	0,48
Frenektomi	0,73	0,73	1,08
Gömülü Diş Çekimi	5,99	5,99	8,29
Kapışon İzalesi	0,01	0,01	0,03
İmplant	12,64	12,64	14,67
Kist Operasyonu	0,72	0,72	0,54
Komplikasyonlu Diş Çekimi	5,73	5,73	6,65
Kök Ucu Rezeksiyonu	0,36	0,36	0,52
Küçük Ameliyat	0,19	0,19	0,20
Oro-Antral Fistül Tedavisi	0,03	0,03	0,02
Orta Ameliyat	0,07	0,07	0,07
Ortodontik Amaçlı Gömülü Dişlerin Üzerinin Açılması	0,29	0,29	0,42
Osteomyelitis veya Osteitis Operasyonu	0,01	0,01	0,03
Reimplantasyon	0,01	0,01	0,00
Segmantal Osteotomi	0,01	0,01	0,00
Sert Doku Greftleme	0,25	0,25	0,23
Sinüs Lifting	0,60	0,60	0,51
Torus Operasyonu	0,01	0,01	0,01
Vestibül Plastiği	0,03	0,03	0,02
Yumuşak Doku Greftleme	0,03	0,03	0,02

kazası, trafik kazası gibi nedenlerle travmaya daha yatkın olmalarıyla açıklanabilmektedir (1, 10).

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları diğer çalışmalardan (1, 6, 7) daha yüksek bulursa da, orta yaş grubundaki hastalar diğer çalışmalara benzer şekilde en sık tedavi gören gruptur (7, 11, 12). Ailelerin sosyokültürel gelişimi ile çocuk hasta gruplarında günübirlik cerrahi gereksinimi azalmaktadır. Çalışmamızda 0-10 yaş aralığındaki hasta grubunun diğer gruplara göre daha az sayıda olması, ebeveynlerin ağız ve diş sağlığı hakkında bilinç seviyesinin artmasıyla koruyucu ve önleyici tedavilerin daha ön planda yer almasının bir sonucudur. Bununla birlikte, çocuk hasta gruplarının lokal anestezi altında cerrahi tedavilere karşı toleransı düşük olduğu için ebeveynler genel anestezi altında tedavinin uygulanmasını da tercih edebilmektedirler (6). Çocuklarla benzer şekilde 70 yaş üzeri olan yaşlı popülasyonun tedavileri de çoğunlukla sistemik rahatsızlıklar sebebiyle genel anestezi altında gerçekleştirildiği için bu grubun da lokal anestezi altında günübirlik cerrahi tedavi sıklığı düşük bulunmuştur.

Garcia ve ark.nın çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da rutin diş çekimi en sık uygulanan günübirlik cerrahi tedavi olarak tespit edilmiştir (13). Çekim invaziv bir tedavi seçeneği olarak düşünülse de prognozu kötü durumda olan bir dişin çekimi bir çok cerrahi tedavinin yanında konservatif bir yaklaşım olarak kabul edilebilir. Yer darlığı sebebiyle estetik veya fonksiyonel amaçlı uygulanan çekimli ortodontik tedaviler de diş çekim sayısını artıran önemli bir etkidir.

Dental implantlar diş kayıplarını gidermede etkin ve başarılı bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda çekimden sonra en sık uygulanan günübirlik cerrahi işlem implant tedavisidir (%13,74). Çankaya ve ark.nın bulgularının aksine çalışmamızda kadın hastaların erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla implant tedavisini tercih etmiştir ($p=0,0001$). Bu sonuç, kadınlarda yüksek çürük prevalansına bağlı diş kayıplarının fazla olmasının bir sonucu olabileceği gibi; diş kayıplarının tedavisinde erkek popülasyondan daha fazla önem vermelerinden de kaynaklanabilir (7, 13).

Artrosentez tedavisinde kadın erkek oranının 13:1 olarak izlenmesi hormonal ve stres kaynaklı temporomandibular eklem düzensizliklerinin kadınlarda daha çok görüldüğü sonucunu desteklemektedir (14).

Ocak 2009 ile Aralık 2018 tarihleri arasında günübirlik cerrahi tedavi uygulanan hasta sayısında yıllık değişiklikler gözlenirse de istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$). Toplum ağız ve diş sağlığı eğitimlerinin artması ve hastaların düzenli kontrollerle koruyucu önleyici tedavilerin yaygınlaşmasıyla cerrahi tedavilerin sayısı düşürülebilir.

Sonuç

Yapılan çalışma ile elde edilen veriler ışığında; günübirlik cerrahi tedavi hizmeti veren merkezlerin finansal düzenlemelerinin hizmetlerin yoğunluğu doğrultusunda düzenlenerek kalite standartlarının yükseltilmesi, eğitim-öğretim ayağında müfredatın gözden geçirilerek geliştirilmesi ve toplumun ihtiyacına göre yeterli sayıda uzman hekim yetiştirilmesi, benzer çalışmalarla toplum bazındaki ihtiyaçların tespit edilerek yeteri kadar merkezin faaliyete geçmesi için yol gösterici verilere sahip olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Šečić S, Prohić S, Komšić S. Oral surgical procedures and prevalence of oral diseases in Oral Surgery Department in Faculty of Dentistry Sarajevo. *J Heal Sci*. 2013;3(3):210–5.
2. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005 Sep;83(9):644.

3. Perera R, Ekanayake L. Tooth loss in Sri Lankan adults. *Int Dent J*. 2011 Feb;61(1):7–11.
4. Social demand in ambulatory oral surgery. Experience in the Master of Oral Surgery of Madrid Complutense University (Spain). - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18167479>
5. Leco Berrocal MI, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. Social demand in ambulatory oral surgery. Experience in the Master of Oral Surgery of Madrid Complutense University (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(1):3–6.
6. Çankaya AB, Akçay Ç, Kahraman N, Köseoğlu BG. Oral surgical procedures under local anaesthesia in day surgery. *BMC Oral Health*. 2018 Oct 30;18(1).
7. Jokić D, Macan D, Perić B, Tadić M, Biočić J, Danić P, et al. Ambulatory oral surgery: 1-year experience with 11 680 patients from Zagreb district, Croatia. *Croat Med J*. 2013;54(1):49–54.
8. Hashemipour MA, Tahmasbi-Arashlow M, Fahimi-Hanzaei F. Incidence of impacted mandibular and maxillary third molars: A radiographic study in a southeast Iran population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jan;18(1).
9. Bishara SE, Andreasen G. Third molars: A review. Vol. 83, *American Journal of Orthodontics*. 1983. p. 131–7.
10. Meningaud JP, Oprean N, Pitak-Arnnop P, Bertrand JC. Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases. *J Oral Sci*. 2006;48(2):59–62.
11. Adebayo ET, Ajike SO, Abite MG. Audit of oral and maxillofacial surgical conditions seen at Port Harcourt, Nigeria. *Ann Afr Med*. 2008;7(1):29–34.
12. Varenne B, Msellati P, Zoungrana C, Fournet F, Salem G. Reasons for attending dental-care services in Ouagadougou, Burkina Faso. *Bull World Health Organ*. 2005 Sep;83(9):650–5.
13. Pérez-García S, Chaparro-Avendaño A V, Delgado-Molina E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Day case oral surgery in pediatric patients during the year 2000 in the University of Barcelona Dental Clinic (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. [cited 2019 Nov 4];10(3):221–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15876965>
14. Bagis B, Ayaz EA, Turgut S, Durkan R, Özcan M. Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: A retrospective study on 243 consecutive patients. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):539–44.



Factors Affecting Survival in Metastatic Tumor Treatment Metastatik Beyin Tümörü Tedavisinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Kemal Ertılav¹, Serdar Ercan², Zeki Serdar Ataizi³

¹Suleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Neurosurgery, Isparta, Turkey

²Eskisehir City Hospital, Department of Neurosurgery, Eskisehir, Turkey.

³Yunus Emre State Hospital, Department of Neurosurgery, Eskisehir, Turkey.

Abstract

Objective: The incidence of brain metastases increases every day due to the advances in systemic treatment of cancers and the widespread of magnetic resonance imaging (MR) scanning. However, there are no basic treatment methods that go parallel to this increase. In this study, the effects of surgical intervention on survival were examined.

Material-Method: Patients who were admitted to our hospital with a diagnosis of metastatic brain tumor between 2014 and 2017 and who underwent surgery were included in the study. Demographic information was compiled retrospectively from patient records and these patients were followed at regular intervals. The data obtained were analyzed as multivariate using the proportional model of Cox and long rank test using SPSS, and $p < 0.005$ was considered significant.

Results: A total of 39 patients were included in the study. Total resection in 22 patients (TR) (56.4%), subtotal resection (STR) in 14 patients (35.8%), and only biopsy was performed due to poor condition in 3 patients (7.6%). Total resection of metastatic brain tumor was significantly increased the overall survival time. When Karnofsky Performance Status (KPS) was evaluated, $KPS > 70$ was found in 75% of patients. Longer survival was observed in patients with high performance scores. Total survival was 7 months in patients with $KPS > 70$, and 2 months in patients with $KPS < 70$.

Conclusions: Patients should be treated with corticosteroids instead of continuing emergency surgical resection, which provides sufficient time to complete preoperative preparations. Resection amount of metastatic tumor was found to be significantly associated with prognosis..

Keywords: Brain Tumor, Metastatic Tumor, Survival, Surgery.

Özet

Amaç: Kanselerin sistemik tedavilerindeki gelişmeler ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesinin yaygınlaşması nedenleri ile beyin metastazlarının görülme sıklığı her gün artmaktadır. Ancak bu artışa paralel olarak giden temel tedavi yöntemleri bulunmamaktadır. Bu çalışmada cerrahi girişimin sağkalıma olan etkileri incelendi.

Materyal-Metot: 2014 -2017 yılları arasında metastatik beyin tümörü tanısı ile hastanemize başvuran ve cerrahi müdahale yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik bilgiler retrospektif olarak hasta kayıtlarından derlendi ve bu hastalar düzenli aralıklar ile takip edildi. Elde edilen veriler SPSS kullanılarak long rank ve Cox'un oransal modeli kullanılarak çok değişkenli olarak analiz edildi ve $p < 0,005$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 39 hasta dahil edildi. 22 hastada total rezeksiyon (TR) (%56,4), 14 hastada subtotal rezeksiyon (STR) (%35,8), 3 hastada (%7,6) kötü durum nedeniyle sadece biyopsi yapıldı. Metastatik beyin tümörünün total rezeksiyonu genel sağkalım süresini anlamlı olarak artırdığı anlaşıldı. Karnofsky Performans Durumu (KPS) değerlendirildiğinde, hastaların %75'inde $KPS > 70$ bulundu. Performans skoru yüksek olan hastalarda daha uzun sağkalım olduğu anlaşıldı. Toplam sağkalım $KPS > 70$ olan hastalarda ortalama 7 ay ve $KPS < 70$ olan hastalarda 2 ay olarak bulundu.

Sonuç: Hastalar preoperatif hazırlıkları tamamlamak için yeterli zaman sağlayan acil cerrahi rezeksiyona devam etmek yerine kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir. Metastatik tümörün rezeksiyon miktarı prognoz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Beyin Tümörü, Metastatik Tümör, Sağkalım, Cerrahi.

Introduction

Metastatic brain tumors, which appear to be more common than primary tumors of the brain, often occur and multiply with primary tumors. Due to do tendency to invasion of metastatic brain tumors, they affect the surrounding neurological tissue and cause significant morbidity and mortality. The most common metastases to the brain are lung (45%), breast (15%),

melanoma (10%) and colorectal carcinomas (<2%) (1).

Metastases to the brain can only be diagnosed when clinical symptoms occur due to mass effect. Therefore, the rate of brain metastases is thought to be higher than known. Approximately 80% of patients with metastatic tumor in the brain were found to have multiple masses at first admission (2, 3).

Achrol stated that there was a difference in metastatic brain tumors according to gender, for example, men had a higher incidence of metastases of lung carcinoma, while women with breast carcinoma were the first (4).

The presence of brain metastasis in a primary cancer patient with solid mass is considered to be a poor prognostic indicator and the mortality rate is very high(5).

Treatment models such as surgical resection, stereotactic radiosurgery, fractionated radiation therapy and whole brain radiation therapy (WBRT) are used in the treatment of metastatic tumor in the brain. Untreated metastatic tumors shortens the mean survival of the primary tumor (3, 6).

The aim of this multicenter study was to investigate the effects of metastatic brain tumors on survival after surgical treatment.

Material and Methods

The patients who were admitted to the hospital with the diagnosis of metastatic brain tumor, operated and followed up between 2014 and 2017 were included in our study. Demographic and clinical information, surgical notes, lesion type, location, dimensions, duration of surgery, postoperative complications, pathology reports, clinical case notes, radiological images were obtained retrospectively from patient records. Overall survival is defined as the time from surgery to death or last visit. The performance of the patients was evaluated by Karnofsky performance score (KPS) and those with KPS>70 were classified as good performance.

Data analysis was performed using SPSS (Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Univariate event-time analysis was performed using log rank test and Cox's proportional hazard model using multivariate analysis.

Results

A total of 39 patients (16 female and 23 male) with a mean age of 58,101 (42-82) were included to our study. The most common primary tumors were lung (19), breast (7), colorectal (6) and prostate (4) and malign melanoma (3). 19 patients (48.8%) presented with solid organ cancer and BM simultaneously. Of the 20 patients (51.2%) with previously diagnosed primary malignancy, 14 (70%) had a stable course, while 6 (30%) had progressive cancer.

Intravenous dexamethasone was administered to all symptomatic patients with brain metastasis who presented with brain edema. Craniotomy was performed in all patients. Only the life-threatening lesion was excised for patients with two or more brain metastases.

Total resection (TR) was performed in 22 patients (56.4%), subtotal resection (STR) in 14 patients (35.8%), and only biopsy was performed in 3 patients (7.6%) due to their poor condition (Figure 1). Total resection of metastatic brain tumor was significantly increased the overall survival time (p=0.004, Figure 2). Then, all patients received WBRT treatment. The mean time from surgery to WBRT was 22 days (range 8-64). Postoperative WBRT uptake significantly increased overall survival (OS) (p=0.0035) (Table 1).

Table 1. Demographic distribution of patients with metastatic brain tumor

Male (n)	23	
Female (n)	16	
Age (avarage)	58.108	
Locations (n)	Right	Left
Parietal	7	5
Occipital	3	4
Temporal	6	8
Frontal	2	1
Posterior fossa	2	1
Primer tumor diagnosed	20 (51.2%)	
Primer tumor non-diagnosed	19 (48.8%)	
Total tumor resection	22 (56.4%)	
Subtotal tumor resetion	14 (35.8%)	
Kaspersky Performance Scale		
>70	75%	
>70	25%	

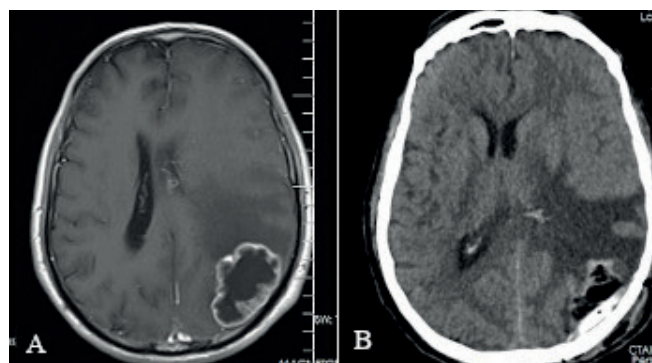


Figure 1. MRI and CT scan of metastatic brain tumor (A: preoperative scan of occipital metastatic tumor, B: Postoperative scan)

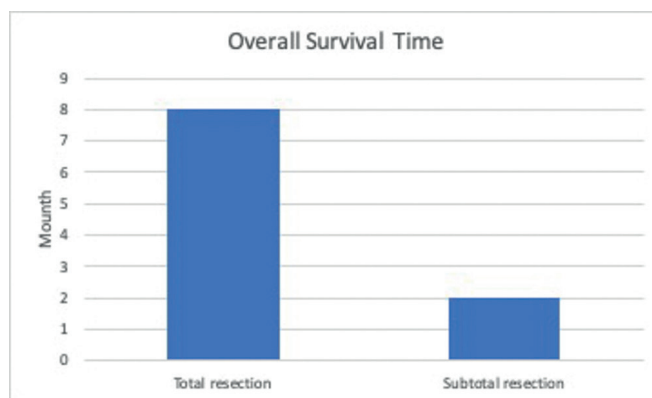


Figure 2. The correlation between overall survival time and the amount of metastatic tumor resection. Total resection of the tumor has significantly increased survival tim

3 patients died. The mean overall survival was 6.00 months. When Karnofsky Performance Status (KPS) of the patients were evaluated, KPS>70 was found in 75% of the patients. Good performance was associated with longer survival; OS: 7 months in patients with KPS>70 and 2 months in patients with KPS<70 (Figure 3).

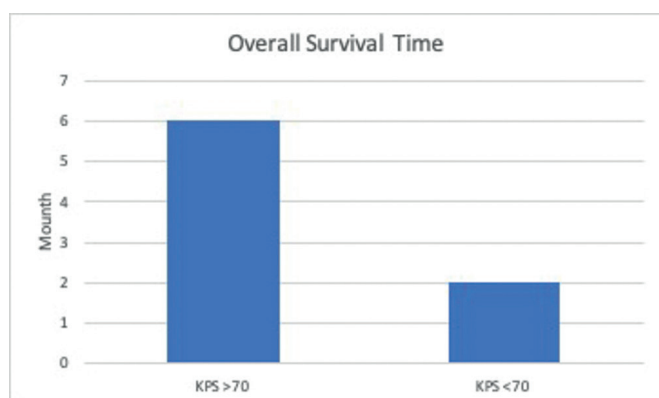


Figure 3. The correlation between overall survival time and KPS. The patients with KPS >70 has significantly higher survival time. KPS: (Karnofsky Performance Status)

Discussion

The aim of aesthetic dentistry today is to restore the missing One of the undesirable effects of systemic cancer is metastasis to the brain, which has critical functions. Metastatic brain tumor is seen in 15-30% of all cancers. They have high morbidity and mortality (7, 8). Although it is considered to be the last stage of previously uncontrolled primary tumor disease, the diagnosis of metastatic brain tumors has increased in recent years thanks to developing imaging techniques. Detection of metastatic brain tumors prior to primary tumor provided early diagnosis and increased survival (9). Detection of primary and metastatic tumors in the early period has increased, especially thanks to the routine use of contrast-enhanced MRI (10, 11). In our study, 20 patients were previously diagnosed as primary malignant tumors, while 19 patients presented to the clinic with different symptoms and the primary source was identified after the diagnosis of metastatic brain tumor. The most common source of primary malignant tumors that metastasize to the brain was found to be lung (20-40%) and breast (5-17%) (12-14). In our series, the primary tumor was the most metastatic lung.

Despite increasing treatment protocols for systemic cancer, metastatic brain tumor treatment still controversial (15). Although there are significant improvements in the metabolic structure of brain metastases, it may show poor prognosis after standard treatment (3). Therefore, the aim of the treatment is to extend the quality survival time.

Fractional WBRT or SRT is applied firstly because chemotherapy and pharmacological agents have limited use due to weak penetration into the central nervous system (15). WBRT treatment and surgical use is the mainstay for the treatment of multiple metastatic lesions in the brain, even if many symptoms occur in the brain. These treatments have many limitations due to adverse effects depending on the location and characteristics of the tumor. In our patients, steroid treatment (1 mg / kg / day) was started for the preoperative patients in the treatment of the symptoms related to the compression caused by metastatic brain tumor. Steroid treatment reduces brain edema and saves time for surgical intervention or radiotherapy.

One of the most crucial points in the treatment of brain

metastasis is to decide which patient should undergo surgery. Treatment should be planned by considering the pathologies caused by the pressure and biochemical response caused by metastatic tumor in normal brain tissue. Surgical intervention should be considered in case of hydrocephalus due to blockage as a result of tumor growth and pressure, and detection of the newly formed mass after WBRT (5, 16).

In the past, aggressive approaches including both surgical treatment and stereotactic radiosurgery (SRS) were available. This treatment protocol was used to be increased both recurrence and survival (17-19). However, surgical resection of a single large and symptomatic lesion has been found to be more advantageous in symptomatic recovery and survival compared to WBRT (20). This is consistent with similar studies explaining that large surgical resection of metastatic tumors has better outcomes with surgical resection. Lee et al. showed that median survival was significantly different compared to total total resection (median survival=20.4) and subtotal resection (median survival=15.1) (6, 21, 22).

In our series of 39 patients, good performance status (KPS>70) was the only significant prognostic factor independent of adjuvant WBRT treatment. Total surgical resection significantly prolonged survival compared to subtotal resection ($p=0.0039$).

Conclusion

In order to reduce the high morbidity and mortality associated with surgical resection, it is recommended that patients should be treated with corticosteroids instead of continuing with emergency surgical resection. This provides sufficient time for all patients to complete preoperative preparations before surgery. For the regression of neurological symptoms, the amount of resection of metastatic tumor affects prognosis. Total or near-total resection is recommended, depending on the localization of the tumor and the patient's condition.

References

1. Lowery FJ, Yu D. Brain metastasis: unique challenges and open opportunities. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Reviews Cancer*. 2017;1867(1):49-57.
2. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov*. 2015;5(11):1164-77.
3. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain Malignancies: Cancer Cell Trafficking in and out of the Niches. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31654711>
4. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):1-26.
5. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, Shu HKG, Shim H, Robin AM, et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. Vol. 11, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014. p. 203-22.
6. Salehi A, Kamath AA, Leuthardt EC, Kim AH. Management

of intracranial metastatic disease with laser interstitial thermal therapy. *Front Oncol.* 2018;8(OCT):1–6.

7. Distefano A, Yap HY, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer.* 1979;44(5):1913–8.

8. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75(1):5–14.

9. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48–54.

10. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 1999;44(3):275–81.

11. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *Am J Neuroradiol.* 1990;11(4):785–91.

12. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol.* 2012;14(9):1171–7.

13. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 1996;78(8):1781–8.

14. Zhang X, Zhang W, Cao W-D, Cheng G, Liu B, Cheng J. A review of current management of brain metastases. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):1043–50.

15. Sunderland GJ, Jenkinson MD, Zakaria R. Surgical management of posterior fossa metastases. *J Neurooncol* [Internet]. 2016;130(3):535–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-016-2254-2>

16. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):33–43.

17. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1993;33(6):583–90.

18. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama.* 2006;295(21):2483–91.

19. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494–500.

20. Mekhail T, Sombeck M, Sollaccio R. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(4):255–8.

21. Thon N, Kreth F-W, Tonn J-C. The role of surgery for brain metastases from solid tumors. In: *Handbook of clinical neurology.* Elsevier; 2018. p. 113–21.

22. Lee C-H, Kim DG, Kim JW, Han JH, Kim YH, Park C-K, et al. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(3):389–97.



Langerhans Hücreli Histiositozis Olgularında Flor-18 Florodeoksiglukoz PET/BT'nin Rolü

The Role of Fluor-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT in Cases of Langerhans Cell Histiocytosis

Tarık Şengöz¹, Aziz Gültekin¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye.

Özet

Amaç: Langerhans hücreli histiositozis (LHH), oldukça nadir görülen bir hastalıktır. LHH'da F-18 FDG PET/BT'nin kullanımı yeni yaygınlaşmaya başlamıştır. Biz çalışmamızda, LHH olgularında F-18 FDG PET/BT'nin rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metot: Çalışmaya, 2014-2019 yılları arasında histopatolojik olarak LHH tanısı alan ve F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılan 11 hasta (ortalama yaş 23,09±19,02 (1-56); 6 erkek, 5 kadın) dahil edildi. Toplam 27 F-18 FDG PET/BT görüntüsü değerlendirildi. Hipermetabolik lezyonların SUVmax değerleri otomatik olarak hesaplandı. F-18 FDG PET/BT bulguları ile diğer görüntüleme yöntemleri (kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) karşılaştırıldı.

Bulgular: 8/11 hastada F-18 FDG PET/BT pozitif. SUVmax ortalama değeri 5,80±1,97 olarak hesaplandı. Hastaların 7'si (%63,6) tek sistem (TS) ve 4'ü (%36,4) multipl sistem-riskli organ (MS-R) grubundaydı. Tek sistem-tek lezyon (TS-TL) ile tek sistem-multipl lezyon (TS-ML)/ML-R subgrupları arasında lezyonların SUVmax değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir (4,67±1,34 ve 6,48±2,09, p=0,23). F-18 FDG PET/BT'de kemik, kemik iliği, deri, lenf nodu, akciğer, hipofiz, böbrek ve pankreas tutulumları gösterilmiştir. 5/11 hastada F-18 FDG PET/BT ile diğer görüntüleme yöntemleri uyumlu iken, 4/11 hastada F-18 FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu bulunmuştur. Ayrıca 2/11 hastada F-18 FDG PET/BT yalnız negatiftir. Tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT çekilen 6 hastada parsiyel/tam metabolik yanıt saptanırken, 2 hastada reaktivasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: F-18 FDG PET/BT, LHH hastalarında evreleme, tedaviye yanıt ve reaktivasyon tespitinde kullanılabilir. Özellikle, aktif/inaktif lezyon ayırımında, küçük boyutlu ve kistik karakterli akciğer lezyonları dışında diğer görüntüleme yöntemlerine üstündür.

Anahtar kelimeler: F-18 FDG, PET/BT, Langerhans Hücreli Histiositozis, SUVmax.

Abstract

Objective: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a very rare disease. The use of F-18 FDG PET/CT in LCH has recently become widespread. In this study, we aimed to investigate the role of F-18 FDG PET/CT in LCH cases.

Material-Method: Eleven patients (mean age 23.09±19.02 (1-56); 6 males, 5 females) who underwent F-18 FDG PET/CT histopathologically diagnosed as LCH between 2014-2019 were included in the study. A total of 27 F-18 FDG PET/CT images were evaluated. SUVmax values of hypermetabolic lesions were calculated automatically. F-18 FDG PET/CT findings and other imaging methods (bone scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging) were compared.

Results: F-18 FDG PET/CT was positive in 8/11 patients. The SUVmax mean value was calculated as 5.80±1.97. Seven (63.6%) patients were in single system (SS) and 4 (36.4%) were in multiple system-risk organ (MS-R) group. No statistically significant difference was observed between the single system-single lesion (SS-SL) and single system-multiple lesion (SS-ML)/ML-R subgroups in terms of SUVmax values of the lesions (4.67±1.34 and 6.48±2.09, p=0.23). F-18 FDG PET/CT shows bone, bone marrow, skin, lymph node, lung, pituitary, kidney and pancreas involvement. While F-18 FDG PET/CT was concordant with other imaging methods in 5/11 patients, F-18 FDG PET/CT was found to be superior to other imaging methods in 4/11 patients. F-18 FDG PET/CT was also false negative in 2/11 patients. Partial/complete metabolic response was detected in 6 patients who underwent F-18 FDG PET/CT after treatment, and reactivation was detected in 2 patients.

Conclusions: F-18 FDG PET/CT can be used for staging, response to treatment and reactivation in LCH patients. In particular, it is superior to other imaging modalities except for small and cystic lung lesions in the differentiation of active/inactive lesions.

Keywords: F-18 FDG, PET/CT, Langerhans Cell Histiocytosis, SUVmax.

Giriş

Langerhans hücreli histiositozis (LHH), nedeni tam olarak anlaşılamamış nadir görülen bir hastalıktır. Histiositlerin anormal monoklonal proliferasyonu ile karakterizedir. Langerhans hücreleri, kemik iliği kaynaklı immatür dentritik hücrelerdir (1). Yıllık insidansı 4-4,5/1000000 olarak bildirilmektedir (2). En sık yerleşim yeri kemikler olup (%52), bunu akciğer (%40) ve deri (%7) izler. Ayrıca karaciğer, dalak, lenf nodu, kemik iliği gibi organlara yayılım oldukça nadir görülür (3). Hastalığın klinik görünümü ve prognozu oldukça değişkendir. Spontan regresyon görülebileceği gibi hızlı progrese olup ciddi tablolar da ortaya çıkartabilir (1).

LHH, tedavi seçimini kolaylaştırmak ve doğru hastalık yönetimi için 2 grup altında değerlendirilir: tek sistem hastalığı (TS) ve multisistem hastalığı (MS). TS, tek lezyon ve multipl lezyon şeklinde subgruplara ayrılırken, MS, riskli organ disfonksiyonu olup olmamasına göre gruplandırılır. Hastalığın akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği gibi organlara yayılımı riskli organ tutulumu olarak değerlendirilmektedir (4). Tanı aşamasında TS grubuna giren hastalarda spontan regresyon görülebilen, yüksek riskli multisistemik hastalık grubundaki hastalarda ise prognoz kötüdür (1).

LHH hastalarında tanı konduktan sonra klinik evreleme yapılması ve aktif hastalık alanlarının belirlenmesi doğru tedavi seçimi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takipteki hastalarda oluşabilecek reaktivasyonun tespiti de hastalık yönetiminde önemli başlıklardır. LHH hastalarında direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), Tc-99m metilen difosfonat (MDP) kemik sintigrafisi sıklıkla kullanılmaktadır (5). Radyolojik yöntemler aktif/inaktif lezyon ayırımında yetersiz kalırken, kemik sintigrafisi sadece kemik lezyonlarını gösterebilmektedir. Ayrıca litik kemik lezyonlarını göstermede sensitivitesi düşüktür.

F-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) malign tümörlerde artmış glukoz metabolizmasını gösteren hibrid bir görüntüleme yöntemidir. Tüm vücut görüntüleme yapılabilmesi, hem anatomik hem de metabolik bilgi vermesi önemli avantajlarıdır (6). Kemik ve kemik-dışı lezyonlarının tek yöntem ile görüntülenebilmesi ve metabolik aktif lezyonların saptanabilmesi nedeniyle LHH'da PET/BT'nin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Ancak F-18 FDG PET/BT'nin LHH reaktivasyonun tespiti ve tedaviye yanıtta kullanımı ile ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır (7-9). Bu nedenle henüz bu konu ile ilgili fikir birliği yoktur.

Biz çalışmamızda, LHH tanılı olgularda F-18 FDG PET/BT'nin evreleme, reaktivasyonun tespiti, tedaviye yanıt açısından rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metot

Hastalar

Çalışmaya, 2014-2019 yılları arasında histopatolojik olarak LHH tanısı alan ve F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılan 11 hasta (ortalama yaş 23,09±19,02 (1-56); 6 erkek, 5 kadın) dahil edildi. Hastaların 5'i pediatrik yaş grubunda iken

6'sı yetişkindi. Yaş aralığı pediatrik hastalarda 1-13 iken, yetişkin grupta 20-56 idi. Hastalara toplam 27 F-18 FDG PET/BT tetkiki uygulanmıştı. 5 hastaya sadece tedavi öncesi evreleme amacıyla F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılırken, 4 hastaya evreleme ve tedavi sonrası değerlendirme amacıyla F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılmıştı. Ayrıca, 2 hastaya tedavi öncesi evreleme, tedavi sonrası ve yeniden evreleme amacıyla F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılmıştı. Hastaların bilgileri retrospektif olarak tarandı ve kemik sintigrafisi, BT ve MR bulguları tetkik raporlarından elde edildi. Hastalar histopatoloji, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve F-18 FDG PET/BT bulguları kullanılarak 4 subgruba ayrıldı. Bu gruplar, tek sistem-tek lezyon alanı (TS-TL), tek sistem-multipl lezyon alanı (TS-ML), multipl sistem-düşük riskli grup (MS-DR), multipl sistem-riskli grup (MS-R) olarak belirlendi. Riskli grup, akciğer, karaciğer, kemik iliği, dalak, vb. hayati risk oluşturabilecek alanlarda lezyon olan hastalardan oluşturuldu. Bu çalışma, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı almıştır (60116787-020/83259).

F-18 FDG PET-BT Çekim Protokolü

Hastalara 6 saatlik açlık sonrası, açlık kan glukoz değeri <200 mg/dl iken ortalama 259-407 MBq (7-11 mCi) F-18 FDG dozu uygulandı. Enjeksiyondan 60 dakika sonra görüntüler, Gemini TF TOF PET-BT (Philips, Cleveland, Ohio, USA) cihazında elde edildi. Emisyon görüntüleri 1.5 dakika/yatak pozisyonu olarak alındı. Transmisyon görüntüleri, düşük doz BT (50-120 mAs, 90-140 kvp, 16 kesit, 5 mm kesit kalınlığı) ile elde edildi. Görüntüleme, kafa tavanından ayak ucuna dek yapıldı. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu yapılmadı. Seçilmiş hastalarda oral kontrast uygulandı. BT bilgileri ve OSEM algoritması (33 subset, 3 iterasyon) kullanılarak PET görüntülerine atenuasyon düzeltmesi yapıldı. PET imajları, time of flight, BT ile atenuasyon düzeltmeli iteratif rekonstrüksiyon yöntemi ile rekonstrükte edildi ve PET-BT füzyon görüntüleri transvers, sagittal ve koronal kesitler oluşturuldu (5 mm kesit kalınlığı) Görüntüler Philips fusion viewer software 2.1 programında (Philips Healthcare, Netherlands) değerlendirildi.

İmaj Analizi

Tüm F-18 FDG PET/BT görüntüleri 2 nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. BT kesitlerinde görülen lezyonların F-18 FDG tutulumlarına bakılarak aktif ve inaktif LHH lezyonları saptandı. F-18 FDG uptake izlenmeyen lezyonlar inaktif lezyon olarak tanımlandı. Metabolik aktif lezyonlara ilgi alanı (ROI) çizilerek maksimum standartize uptake (SUVmax) değerleri otomatik olarak hesaplandı. Multipl aktif lezyonu olan olgularda en yüksek SUVmax değeri analizde kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistik analiz SPSS 21.0 (IBM, Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. İstatistik analiz için nonparametrik Mann-Whitney testi kullanıldı. P<0,05 değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta bilgileri, klinik özellikler, F-18 FDG PET/BT bulguları ve tedavi öncesi SUVmax değerleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların hepsine F-18 FDG PET/BT tetkiki öncesi histopatolojik olarak LHH tanısı konmuştu. 3 hastada kemik iliği biyopsisi (hasta 1,6,8), 3 hastada deri biyopsisi (hasta 3,5 ve 10), 4 hastada kemik biyopsisi (hasta 2,4,9 ve 11) ve 1 hastada ise beyin biyopsisi (hasta 7) ile tanı konmuştur. Hastaların 7’si (%63,6) TS-TL/TS-ML ve 4’ü (%36,4) MS-R subgrubunda idi. Hastaların 2’sinde F-18 FDG PET/BT tetkikinde aktif/inaktif herhangi bir lezyon izlenmemiş olup, tetkik normal olarak kabul edilmiştir. 1 hastada ise sol mastoid kaviteyi dolduran nonmetabolik kitle lezyonu tanımlanmış olup ölçülebilir bir SUVmax değeri elde edilememiştir. 11 hastanın geriye kalan 8’inde hipermetabolik lezyonlar saptanmış olup SUVmax ortalama değeri $5,80 \pm 1,97$ olarak hesaplanmıştır. TS-TL ile TS-ML/ML-R subgrupları arasında lezyonların SUVmax değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($4,67 \pm 1,34$ ve $6,48 \pm 2,09$, $p=0,23$) (Tablo 2). F-18 FDG PET/BT’de kemik, kemik iliği, deri, lenf nodu, akciğer, hipofiz, böbrek ve pankreas tutulumları gösterilmiştir (Resim 1).

5/11 hastada F-18 FDG PET/BT ile eş zamanlı (ortalama süre 2 hafta) yapılan BT, MR ve kemik sintigrafisi bulguları ile

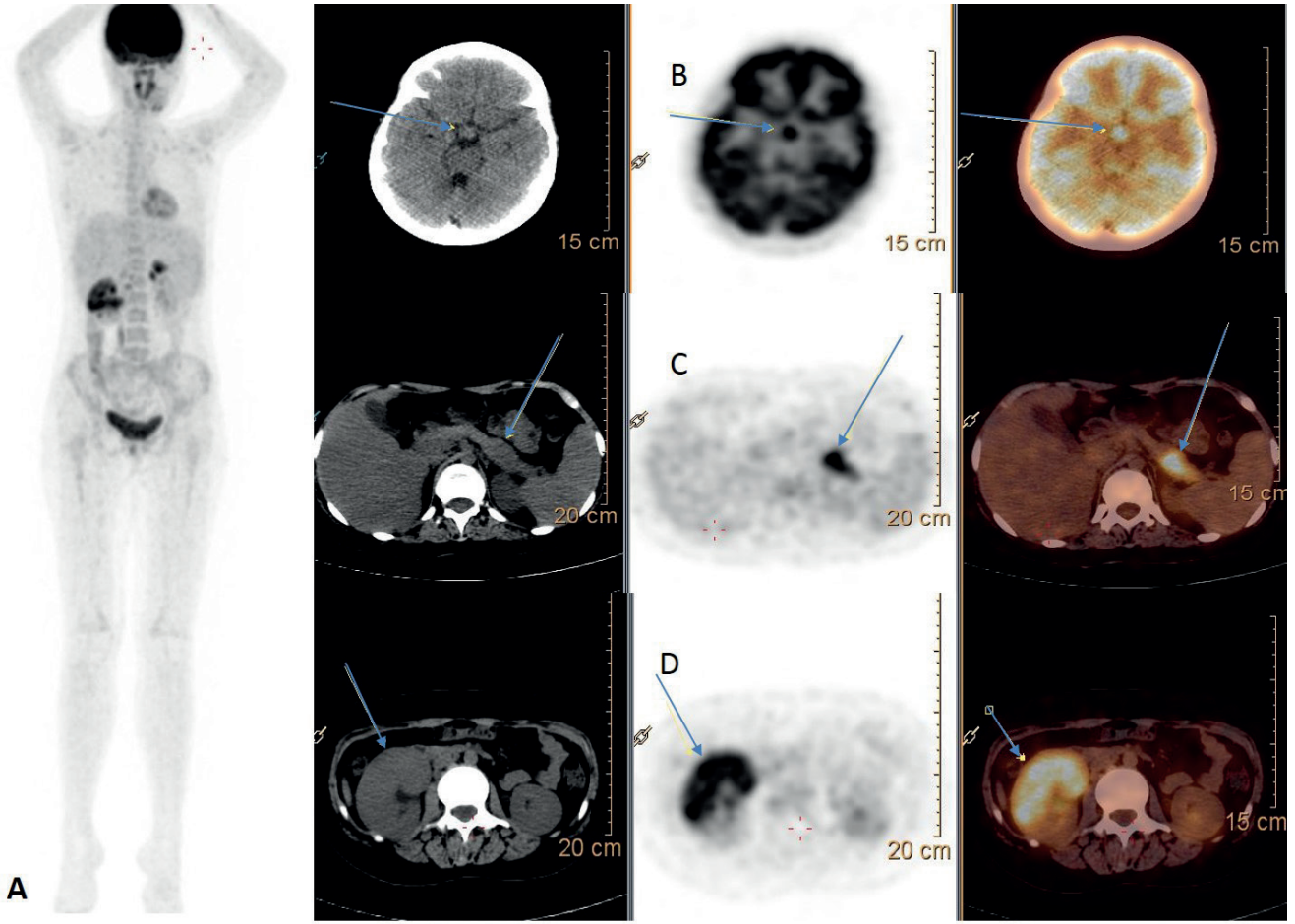
F-18 FDG PET/BT bulguları uyumlu bulunmuştur (Tablo 1; hasta 1,4,5,9,10). 4/11 hastada F-18 FDG PET/BT’nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu saptanmıştır (Tablo 1; hasta 2,6,7,8). Hasta 2’de F-18 FDG PET/BT, kemik sintigrafisinden daha fazla sayıda lezyonu göstermiş olup, bu lezyonlar litik karakterdedir. Hasta 6’da F-18 FDG PET/BT’de sol femurda izlenen litik lezyon kemik sintigrafisinde izlenmemektedir. Hasta 7’de radyolojik yöntem olarak sadece boyun BT yapılmış olup boyun bölgesi dışındaki lezyonlar F-18 FDG PET/BT sayesinde gösterilebildi. Hasta 8’de mediastinel lenf nodları F-18 FDG PET/BT’de tanımlanmış olup toraks BT’de milimetrik boyutlu olmaları nedeniyle hastalık tutulumu olarak değerlendirilmemişti. 2 hastada toraks BT, F-18 FDG PET/BT’ye üstün bulunmuştur (Tablo 1; hasta 3,11). Hastaların birinde akciğer lezyonları kistik karakterde (hasta 3) ve diğerinde milimetrik buzlu cam nodülleri (hasta 11) şeklinde olup F-18 FDG PET/BT’de metabolik aktivite göstermemiştir.

Tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT çalışması yapılan 6 hastanın 5’ine tedavi sonrası bir kez F-18 FDG PET/BT yapılmış olup, tedaviye tam metabolik yanıt saptanmıştır. 1 hastaya ise tedavi sonrası 6 kez F-18 FDG PET/BT yapılmış olup, her çalışmada hipermetabolik lezyonlarda azalma dikkati çekmiştir. 2 hastada yeniden evreleme için F-18 FDG PET/BT yapılmış olup reaktivasyon tespit edilmiştir.

Tablo 1. LHH olguların karakteristik özellikleri ve F-18 FDG PET/BT bulguları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Biyopsi yeri	Subgrup	F-18 FDG PET/BT nedeni	Tedavi öncesi SUVmax	Hastalık yaygınlığı	F-18 FDG PET/BT bulguları
1	10	E	Kemik iliği	TS-TL	E	LY	Kemik iliği	Normal
2	56	K	Sol tibia lateral kondili	TS-ML	E, TY, YE	9,9	Kemikler	Multipl hipermetabolik kemik lezyonları
3	20	K	Sol aksilla derisi	MS-R	E, TY, YE	6,09	Hipofiz, böbrek, pankreas	Her iki böbrekte, pankreasta, hipofizde hipermetabolik lezyonlar
4	1	K	Mastoid kavite	TS-TL	E	NM	Kemik	Sol mastoid kavitede nonmetabolik kitle
5	52	E	Sol aksilla derisi	TS-TL	E	LY	Deri	Normal
6	32	E	Kemik iliği	TS-TL	E, TY	5,08	Kemikler, kemik iliği	Sol femur proksimalinde hipermetabolik litik lezyon
7	23	E	Beyin	MS-R	E, TY	5,95	Beyin, kemikler	C3 vertebrada hipermetabolik, sağ frontal, sol parietal ve sağ iliak kemikte nonmetabolik litik lezyonlar
8	13	E	Kemik iliği	MS-R	E	6,29	Kemik iliği, lenf nodları	Servikal ve mediastinel multipl hipermetabolik lenf nodları
9	37	E	Mandibula	TS-TL	E	5,76	Kemik-yumuşak doku	Ağız içi mukozası-mandibulada hipermetabolik kitle
10	4	K	Sol lomber bölge deri	MS-R	E, TY	4,17	Deri, mediasten, akciğer	Anterior mediastende hipermetabolik kitle ve her iki akciğerde multipl metastaz
11	6	K	Sol frontal kemik	TS-TL	E, TY	3,17	Kemik	Sol frontal kemikte hipermetabolik litik lezyon

TS-TL: Tek sistem-tek lezyon, TS-ML: Tek sistem-multipl lezyon, MS-R: Multipl sistem-riskli organ tutulumu, E: Evreleme, TY: Tedaviye yanıt, YE: Yeniden evreleme, LY: Lezyon yok, NM: Nonmetabolik



Şekil 1. Maksimum intensity projection (MIP) görüntüsü (A). BT, PET ve PET/BT füzyon görüntüleri (B,C,D). Mezensefalonda 11.8x8.2 mm boyutlu hipermetabolik nodüler lezyon (SUVmax:5,34) (B). Pankreas kuyruk kesiminde 25x14 mm boyutlu hipermetabolik hipodens lezyon (SUVmax:6,09) (C). Sağ böbrek üst polü dolduran 70x47.7 mm boyutlu hipermetabolik kitle lezyonu (SUVmax:6,04) (D).

Tablo 2. LHH subtiplerinde SUVmax değerleri arasındaki ilişki

Subtip	Hasta sayısı (%)	SUVmax (ortalama±SS)	P değeri
Tek sistem, tek lezyon (TS-TL)	4 (%50)	4,67±1,34	0,23
Tek/multipl sistem, multipl lezyon (TS-ML, ML-R)	4 (%50)	6,48±2,09	

Tartışma

LHH, oldukça nadir görülen bir hastalık olup, klinik seyri spontan düzelmeden hızlı progresyon ve ölüme dek uzanan geniş bir spektrum gösterir. LHH, hastalık yaygınlığı açısından iki ana grup altında değerlendirilir: 1) Tek sistem hastalığı (TS), kendi içinde 2 subgruba ayrılır: tek lezyon (unifokal kemik, deri veya lenf nodu tutulumu) ve multipl lezyon (multifokal kemik veya multipl lenf nodu, vb.). 2) Multisistem hastalığı (MS), organ disfonksiyonu yapsın veya yapmasın ikiden fazla organda tutulumu tanımlar. Düşük risk (MS-DR) ve riskli grup (MS-R) olarak iki subgruba ayrılır. MS-R grubuna hayati risk oluşturabilecek kemik iliği, karaciğer, akciğer, dalak, vb. organ tutulumları girer (7). Hastanın hangi grupta olduğunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Çünkü, hastalık tipleri arasında tedavi seçeneği ve

prognoz açısından farklılıklar mevcuttur. Genellikle, TS-TL grubundaki hastada ilk tedavi seçeneği cerrahi iken, prognoz oldukça iyidir. TS-ML, MS-DR ve MS-R grubundaki hastalarda ilk tedavi seçeneği kemoterapi olurken, prognoz kötüdür (10). Hastalık tipini belirlemede klinik bulgular yeterli olmadığından görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Direkt akciğer/kemik grafileri, BT, MR, kemik sintigrafisi evrelemede güncel pratikte kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin bazı sınırlılıkları bilinmektedir. Kemik X-ray grafi, kemik lezyonlarını saptamada ilk yapılan tetkik olmakla birlikte, iyileşme döneminin uzun sürmesi ve pelvik kemikler gibi bazı kemik alanlarının net değerlendirilememesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır (11). Kemik sintigrafisi, litik lezyonları göstermede yetersiz kalabilmektedir (12). BT ve MR, kemik ve diğer lezyonların gösterilmesinde oldukça faydalı olmakla birlikte aktif-inaktif lezyon ayrımı yapılamamaktadır (13).

F-18 FDG PET/BT, diğer tetkiklerin tanımlanan sınırlılıkları nedeniyle LHH hastalarında ön plana çıkmıştır. Yapılan çalışmalar henüz az hasta sayılı çalışmalar olmasına rağmen, F-18 FDG PET/BT'nin LHH hastalarında lezyon tespitinde sensitif ve spesifik bir yöntem olduğu belirtilmektedir (7-9). PET/BT'nin iki önemli avantajı vardır. Tüm vücut görüntülemeye olanak vermesi ve aynı seansta anatomik

ve metabolik bilgi vererek aktif/inaktif lezyon ayırımı yapabilmektedir. Çalışmamızda, 8/11 hastada hipermetabolik lezyonlar saptanmış olup SUVmax ortalama değeri $5,80 \pm 1,97$ olarak bulunmuştur. TS-TL grubundaki SUVmax değeri TS-ML, MS-DR ve MS-R gruplarındaki SUVmax değerinden düşük olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir. Lee HJ et al. (7) çalışmasında, TS-TL grubundaki SUVmax değeri, diğer gruplardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır ve bu durum iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda 5/11 hastada F-18 FDG PET/BT ile diğer görüntüleme yöntemleri uyumlu bulunmuştur. BT, MR ve kemik sintigrafisinde tanımlanan lezyonlar PET/BT’de aynı şekilde vizüalize edilmiş olup, lezyonların aktif/inaktif ayırımı yapılabilmektedir. PET/BT’nin bu alandaki üstünlüğü ortaya konmuştur. 12 hastalık bir çalışmada 10/12 hastada F-18 FDG PET/BT ile diğer görüntüleme yöntemleri bulguları uyumlu bulunurken, 2 hastada F-18 FDG PET/BT ile, BT ve MR’da saptanmayan ek lezyonlar görüntülenebilmiştir (7). Çalışmamızda, 4/11 hastada F-18 FDG PET/BT diğer görüntüleme yöntemlerinden üstün bulunmuştur. Hastalardan birinde multipl sklerotik/litik kemik lezyonları olup, F-18 FDG PET/BT kemik sintigrafisinden daha fazla sayıda lezyonu görüntüleyebilmiştir. Litik kemik lezyonlarında PET/BT’nin kemik sintigrafisine üstünlüğü bilinmektedir (12). Hastaların ikisinde tüm vücut görüntüleme avantajı nedeniyle PET/BT daha çok lezyonu saptayabilmiştir. Bir hastada ise toraks BT’de mediastendeki multipl lenf nodları boyut küçüklüğü nedeniyle LHH infiltrasyonu olarak düşünülmemiş olup, F-18 FDG PET/BT’de hipermetabolizma nedeniyle infiltrasyon lehine değerlendirilmiştir.

2/11 hastada toraks BT’de LHH akciğer infiltrasyonu düşünülmüş olup F-18 FDG PET/BT’de metabolik aktivite izlenmemiş ve yanlış negatif olgular olarak değerlendirilmiştir. Olgulardan birinde kistik lezyonlar, diğerinde ise multipl milimetrik buzlu cam görünümüleri saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur (8, 14-15). LHH akciğer lezyonları morfolojik görünüm farklılıkları nedeniyle F-18 FDG uptake değişkenlik gösterebilmektedir.

LHH sıklıkla kemiklerde görülürken, lenf nodu, akciğer, karaciğer, kemik iliği gibi tutulum alanları daha nadir görülmektedir (16). Bizim vakalarımızda kemik, deri, kemik iliği, lenf nodu, akciğer, pankreas, böbrek, hipofiz, beyin tutulumları dikkati çekmiştir. Literatürde, daha çok olgu sunumu tarzında nadir organ tutulumları bildirilmiştir (17-20). Ancak böbrek ve pankreas tutulumuna dair literatürde herhangi bir vaka sunumuna rastlanmamıştır. Bizim bir vakamız (hasta 3) bu nadir LHH infiltrasyon alanları nedeniyle önem taşımaktadır.

LHH olgularında F-18 FDG PET/BT’nin tedaviye yanıt ve yeniden evreleme amacıyla kullanımı ile ilgili bilgi henüz sınırlı olmakla birlikte, bu konu ile ilgili birkaç çalışma vardır (7, 8, 21,22). Bizim çalışmamızda 6/11 hastada tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT yapılmış olup, olguların hepsinde erken dönemde parsiyel/tam metabolik yanıt saptanmıştır. Ayrıca 2/11 hastada reaktivasyon gösteren yeni lezyonlar saptanmış

olup hastaların erken dönemde yeniden tedavi almaları sağlanmıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması ve az hasta sayısı ile yapılması gibi bazı sınırlılıkları vardır. LHH insidansı düşük düzeyde olduğundan hasta sayısı düşük düzeydedir. Ancak bu alanda daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

F-18 FDG PET/BT, LHH hastalarında evrelemede, hastalık tipinin belirlenmesinde, aktif/inaktif lezyon ayırımında kullanılabilecek etkin bir görüntüleme yöntemidir. Diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü mevcuttur. Ayrıca tedaviye yanıt değerlendirme ve reaktivasyonun erken dönemde saptanması için gelecek vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Abala O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4):354–9.
2. Chaudhary V, Bano S, Aggarwal R, Narula MK, Anand R, Solanki RS, et al. Neuroimaging of Langerhans cell histiocytosis: a radiological review. *Jpn J Radiol.* 2013;31(12):786-96.
3. Garcia Gallo MS, Martinez MP, Abalovich MS, Gutierrez S, Guitelman MA. Endocrine manifestations of langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults. *Pituitary.* 2010;13(4):298–303.
4. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(2):175-84.
5. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. Langerhans cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol.* 2005;35(2):103–15.
6. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1200–9.
7. Lee HJ, Ahn BC, Lee SW, Lee J. The usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with langerhans cell histiocytosis. *Ann Nucl Med.* 2012;26(9):730–7.
8. Albano D, Bosio G, Giubbini R, Bertagna F. Role of 18F-FDG PET/CT in patients affected by langerhans cell histiocytosis. *Jpn J Radiol.* 2017;35(10):574–83.
9. Jessop S, Crudgington D, London K, Kellie S, Howman-Giles R. FDG PET-CT in pediatric langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(1):e28034.
10. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(9):1309-22.
11. Egeler RM, D’Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 1995;127(1):1-11.

12. Sartoris DJ, Parker BR. Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. *Radiology*. 1984;152(3):679–84.
13. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;14(8):72-82.
14. Krajccek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Chest*. 2009;135(6):1542–9.
15. Obert J, Vercellino L, Van der Gucht A, de Margerie-Mellon C, Bugnet E, Chevret S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multi system langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):598–610.
16. Sager S, Yilmaz S, Sager G, Halac M. Tc 99m bone scan and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of disseminated langerhans cell histiocytosis. *Indian J Nucl Med*. 2010;25(4):164-7.
17. Attakkil A, Thorawade V, Jagade M, Kar R, Parelkar K.. Isolated langerhans histiocytosis in thyroid: thyroidectomy or chemotherapy? *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(9):1-3.
18. Shamim SA, Tripathy S, Mukherjee A, Bal C, Tripathi M. 18-F-FDG PET/CT in localizing additional CNS lesion in a case of langerhans cell histiocytosis: determining accurate extent of the disease. *Indian J Nucl Med*. 2017;32(2):162-3.
19. Calming U, Bemstrand C, Mosskin M, Elander SS, Ingvar M, Henter JJ. Brain 18-FDG PET scan in central nervous system langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2002;141(3):435-40.
20. Shao D, Wang S. Diffuse subcutaneous and muscular langerhans cell histiocytosis on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019;44(7):589–90.
21. Blum R, Seymour JF, Hicks RJ. Role of 18FDG-positron emission tomography scanning in the management of histiocytosis. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(11):2155–7.
22. Lee HJ, Ahn BC, Lee SW, Lee J. The usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with langerhans cell histiocytosis. *Ann Nucl Med*. 2012;26(9):730–7.



Pentilentetrazol ile Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Oksolamin Sitratın Antikonvulsan Etkisi

Anticonvulsant Effect of Oxolamine Citrate in Pentylene-tetrazole Induced Experimental Epilepsy Model in Rats

Mümin Alper Erdoğan¹, Oytun Erbaş²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.
²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Özet

Amaç: Dünya çapında milyonlarca kişi epilepsi hastası olarak sorun yaşamaktadır ve hastaların %25'inde şu anda mevcut bulunan antiepileptik ilaçlara karşı dirençli nöbetler gözlenmektedir. Bu nedenlerle, halen etkili ve tolere edilebilen daha fazla sayıda antiepileptik ilaca ihtiyaç duyulmaya devam edilmektedir. Oksolamin sitrat, pre-klinik verilere dayanarak antiepileptik aktiviteye sahip olabilen yaygın bir antitussif ilaçtır.

Materyal-Metot: Sıçanlar randomize bir şekilde intraperitoneal (i.p.) Oksolamin ile iki farklı dozda ve plasebo şeklinde tedavi edildi ve daha sonrasında güçlü bir nöbet indükleyici bileşik olan pentilentetrazole (PTZ) i.p. olarak maruz bırakıldı. Oksolaminin epilepsi için sıçan modelimizde antiepileptik özelliklere sahip olup olmadığını belirlemede sıçanların hemen sonrasındaki nöbet aktivitesi elektroensefalografi (EEG), Racine'nin konvülsiyon ölçeği (RCS) ve ilk miyoklonik jerk (TFMJ) zamanı ile değerlendirildi.

Bulgular: Plasebo ile karşılaştırıldığında, her iki dozda Oksolamin, nöbet aktivitesini önemli ölçüde inhibe etti. Ortalama EEG spike dalga yüzdesi % 75,3'ten (plasebo) % 35,8'e (düşük doz, p<0,01) ve %28,6'ya (yüksek doz, p<0,0001) azaldı. RCS, ortalama 5,7'den (plasebo) 4,7'ye (düşük doz, p<0,001) ve 3,3'e (yüksek doz, p<0,0001) düştü. TFMJ ortalama 62,5s'den (plasebo), 177,5s'ye (düşük doz, p<0,001) ve 223,3s'ye (yüksek doz, p<0,0001) yükseldi.

Sonuç: Yaygın bir antitussif ilaç olan Oksolamin sitrat, PTZ ile indüklenen status epileptikus sıçan modelinde nöbet aktivitesini baskılamaktadır. Refrakter epilepsi için devam eden etkili yeni tedaviler bulma gereksinimi göz önüne alındığında, oksolaminin antiepileptik olarak kullanılma olasılığı daha ileri düzeyde araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Nöbet, Epilepsi, Oksolamin, Pentilentetrazol, Sıçan.

Abstract

Objective: Millions of individuals worldwide suffer from epilepsy, and up to 25% of patients have seizures that are resistant to currently available antiepileptic drugs. Hence, there continues to be a need for more seizure medications that are effective yet tolerable. Oxolamine citrate is an established antitussive drug that, based on preclinical data, may also have antiepileptic activity.

Material-Method: We treated rats with either intraperitoneal (i.p.) Oxolamine citrate at two different doses or placebo in randomized fashion and then exposed them to i.p. pentylene-tetrazole (PTZ), a potent seizure-inducing compound. We measured the rats' subsequent seizure activity with electroencephalography (EEG), Racine's convulsion scale (RCS) and time to first myoclonic jerk (TFMJ) to determine whether Oxolamine citrate has antiepileptic properties in our rat model for epilepsy.

Results: When compared to placebo, Oxolamine at both doses significantly suppressed seizure activity. Mean EEG spike wave percentage score decreased from 75.3% (placebo) to 35.8% (lower dose, p<0.01) and 28.6% (higher dose, p<0.0001). RCS decreased from a mean of 5.7 (placebo) to 4.7 (lower dose, p<0.001) and 3.3 (higher dose, p<0.0001). TFMJ had increased from a mean of 62.5 s (placebo), to 177.5 s (lower dose, p<0.001) and 223.3 s (higher dose, p<0.0001).

Conclusions: Oxolamine citrate, a common antitussive drug, suppresses seizure activity in rats with PTZ-induced status epilepticus. Given the ongoing need to find effective therapies for refractory epilepsy, the possibility of using oxolamine as an antiepileptic should be further explored.

Keywords: Seizure, Epilepsy, Oxolamine, Pentylene-tetrazole, Rat.

Giriş

Epilepsi, beyindeki anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan tekrarlayan spontan nöbetler ile karakterize, yaygın ve sıklıkla yaşam kalitesini düşüren bir nörolojik hastalıktır. Dünya genelinde, genel popülasyonun %3 düzeyindeki bireylerin yaşamlarının belli bir döneminde epilepsi gözlenmektedir (1) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık iki milyon kişinin epilepsi tanısına sahip olduğu tahmin edilmektedir. Epileptik nöbetler, genetik ve konjenitalden başlayıp, hipoksi, enfeksiyon ve inflamasyon gibi travmalardan kaynaklı nöronal anormalliklere kadar değişen düzeyde çeşitli etiyojilere sahiptir. Ayrıca yine altta yatan bir başka hastalıktan veya psikiyatrik semptomlar ile ilişkili olarak da kaynaklanabilmektedir (2-5). Son 50 yılda epilepsiyi anlamada ileri düzey gelişmeler olsa dahi, birçok epilepsi örneği belirsiz patofizyolojileri ile idiyopatik olarak kalmaktadır (6). Bazı epilepsi vakalarının altta yatan tanımlanabilir sebeplerinin, çoğu zaman yapısal anormallikler, metabolik bozukluklar veya genetik faktörler olarak sınıflandırılmasının tüm vakaların sadece %25-45'ini oluşturması şaşırtıcı olabilmektedir (7).

Benzer şekilde, epilepsi tedavisinde de halen büyük zorluklar yaşanmaya devam etmektedir. Anti-epileptik ilaçların artan çeşitliliğine rağmen, epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u optimal anti-epileptik tedavilere karşın nöbetler yaşamaya devam etmektedir (8, 9) ve bu nedenle dirençli veya refrakter bir hastalığa sahip oldukları düşünülmektedir. Ayrıca, en sık kullanılanlar dahil olmak üzere birçok anti-epileptik ilaç, dar bir terapötik pencereye ve / veya düşük tolere edilebilirliğe sahiptir ve bu yüzden klinik olarak önemli yan etkiler sıklıkla gözlenmektedir (10). Bu nedenle, tedaviyle nöbetsiz statü kazanabilen hastalar bile, tedavinin süresi boyunca devam eden olumsuz yan etkilere sahip olabilmektedir (11). Tüm bu nedenlerden dolayı, epilepsi tedavisi için mükemmel anti-epileptik özelliklere, aynı zamanda daha geniş bir terapötik pencere ve daha az toksisiteye sahip yeni tedaviler bulmak, epileptologlar ve biyomedikal araştırma toplulukları için ilgi alanı olmaya devam etmelidir.

Epileptogenez, öncelikle normal beyin sinaptik aktivitesinin nöbete neden olan anormal elektriksel aktivite oluşumuna doğru yönelen bir şekilde değiştiği, hücrel ve moleküler seviyede gerçekleşen bir süreçtir. Epileptogenezin kesin mekanizmalarını ele alan, iyon kanallarının veya nörotransmitter reseptörlerinin düzensizliklerini/disregülasyonlarını, belirgin nöronal hücrelerde görülen anormallikleri ve mikro-çevredeki hasar veya inflamasyonu içeren, moleküler, anatomik ve sinaptik düzeyde çeşitli teoriler bulunmaktadır (12).

Epileptogenez için öne çıkan bir teori, insan ve memeli beyinde baskın ve iyi bilinen bir inhibitör nörotransmitter olan γ -aminobütirik asidin (GABA) değişmiş metabolizmasını içermektedir (13). Epileptogenez sırasında, azalmış GABA üretimi, düzeyi veya aktivitesinin, nöronal hipereksitabiliteye neden olduğu bilinmektedir ve bunun tersine GABA aktivitesini artıran ligandların, anti-epileptik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (14). Epileptogenezde önemli rol oynayan başka moleküller de vardır. Örneğin, beyindeki

en yaygın uyarıcı nörotransmitterlerden biri olan glutamat fazlalığı ve ayrıca Substans P (SP), nöbet riskini arttırmaktadır (15, 16). Bir çalışmada SP'nin, glutamat salınımının aracılık ettiği, kendi kendine devam eden status epileptikusa (SSSE) yol açan olaylar dizisini tetiklediği görülmüştür (17). Tersine, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin antagonistleri, nöroprotektif bir etkiye sahiptir (18). İlginç şekilde, yüksek nöbet aktivitesi ile ilişkili hücrel süreçler ve moleküller de öksürüğün merkezi ve çevresel mekanizmalarında sıklıkla önemli bir role sahiptirler.

Bir oksadiazol türevi olan Oksolamin (3-fenil-5, 8-dietilaminoetil-1, 2, 4-oksadiazol), 1960'lardan beri kullanımda olan periferik etkili nonopioid bir antitusiftir. Antitusif aktivitesi genel olarak, periferik bir mekanizma üzerinden şekillenmektedir. Anti-inflamatuvar özelliği üzerinden solunum yolları mukozasında inflamasyonu azaltmaktadır. Oksolamin bunlar yanı sıra analjezik, anti-inflamatuvar, lokal anestezi ve antispazmodik özellikler de taşımaktadır. İnflamasyon ve irritasyona bağlı şekilde meydana gelen bronkospazmı azaltmak suretiyle solunumu rahatlatılmaktadır (19). Bu çalışmada, klinik uygulamada etkin ve iyi tolere edilen bir antitusif ajan olarak yaygın şekilde kullanılan bir bileşik olan oksolaminin potansiyel anti-epileptik etkilerini araştırdık. Oksolaminin, hem çevresel hem de merkezi mekanizmalar vasıtasıyla antitusif etkiler ortaya koyduğuna inanılmaktadır. Öksürük ve epileptik nöbet aktiviteleri arasında örtüşen mekanizmalar ve hedeflerin varlığı sonucunda, bu çalışmada Oksolaminin nöbet aktivitesini antagonize edip edemediğini değerlendirdik.

Materyal-Metot

Deney Hayvanları

Bu çalışmada kullanılan deneysel prosedürler, deneylerin yapıldığı Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından (No: 2011-187) onaylanmıştır. Tüm deneyler, ARRIVE yönergelerine, 1986 İngiltere Hayvanları (Bilimsel Prosedürler) Yasası ve ilgili yönergelere, hayvan deneyleri için Avrupa Birliği (AB) 2010/63/EU Direktifine ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri uyarınca Laboratuvar Hayvanları (NIH Publications No:8023, revize 1978) Bakım ve Kullanım Kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma için, her biri 200 ila 250 g ağırlığındaki 48 erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı, 24 sıçan elektroensefalogram (EEG) tabanlı deney için randomize edilirken, 24 sıçan da davranış temelli deneyler için randomize edildi. Sıçanlar 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde, ışık 07.00 ila 19.00 saatleri arasında olacak şekilde, sessiz odalarda, ortam sıcaklığı 22 ila 24°C'ye ayarlı bir şekilde tutuldu. Sıçanlar standart laboratuvar yemi ve musluk suyu ile ad libitum olarak beslendi.

Deney Prosedürü

Çalışmada kemokonvulsan Pentilentetrazol (PTZ) ile nöbet indüklenen sıçanlarda Oksolaminin nöbet aktivitesi üzerine olan etkilerini elektroensefalogram (EEG) kayıtlarının analizi ve bir davranış skorlama sistemi yoluyla ölçen iki farklı deney prosedürü uygulandı. Toplam 48 sıçandan 24'ü

EEG tabanlı deney için Grup A'ya randomize edildi ve 24'ü davranış deneyi için Grup B'ye randomize edildi. Tüm EEG kayıtları ve davranışsal değerlendirmeler daha önce belirtilen protokollere uygun olarak gerçekleştirildi (20).

EEG Analizi (Grup A)

Deneylemeden önce, Grup A'daki sıçanlara EEG kaydını kolaylaştırmak üzere elektrot implantasyonu yapıldı. Sıçanlar, intraperitoneal olarak (i.p.) uygulanan 80 mg/kg ketamin ve 4 mg/kg ksilazin ile derin anesteziyeye alındı. Daha sonra, stereotaksik yöntemler ile elektrot yerleşimi için hayvanların kafatasında küçük delikler açıldı. Kullanılan EEG elektrotları, 0,1 mm çapında, 10 mm'de 1Ω'den daha az elektrik direncine sahip poliamid kaplı paslanmaz çelik tellerdi. Elektrotlar sol frontal korteks üzerindeki duraya, orta hattın 2,0 mm laterale ve bregma'nın 1,5 mm önüne yerleştirildi. Referans elektrot ise daha önce yayınlanan protokollere göre orta hatta lambdadan 1,5 mm arkaya doğru serebellum üzerinde bir noktaya yerleştirildi (21). Başarılı yerleştirmenin ardından elektrotlar, diş restorasyonunda kullanılan alaşım ve hidrokarbonların bir karışımı olan dental akrilik ile sabitlendi.

12 günlük bir iyileşme sürecinden sonra, A grubundaki 24 sıçan ayrıca 4 alt gruba eşit olarak randomize edildi (n=6). Grup A1, nöbet oluşturu kimyasallar veya diğer başka uygulamaları almayan kontrol grubu olarak seçildi. Grup A2, i.p. olarak salin tedavisi alan plasebo grubu olarak ayrıldı. Grup A3, i.p. 10 mg/kg düşük dozda oksolamin sitrat (Oksabron 10 mg/ml, Deva) ile tedavi edildi. Son olarak, Grup A4, yine i.p. olarak 20 mg/kg yüksek dozda oksolamin sitrat ile tedavi edildi.

A2, A3 ve A4 gruplarında nöbet indüklemek için, oksolamin veya plasebo salin uygulamasından 30 dakika sonra 35 mg/kg dozda i.p. pentilentetrazol (PTZ) uygulaması yapıldı. 35 mg/kg i.p. PTZ uygulaması, gözlenebilir davranış değişiklikleri olmadan EEG'de epileptiform aktivite ile sonuçlanırken, 70 mg/kg'lık daha yüksek bir dozda PTZ uygulaması ile, nöbet ile uyumlu EEG değişikliklerinin yanı sıra gözlenebilir davranış değişiklikleri de sürekli olarak görülebilmektedir. Bununla birlikte, bu yüksek dozda, EEG sinyal-gürültü oranı bozulabilmektedir.

EEG kayıtları PTZ uygulamasından 5 dakika sonra başlatıldı ve 60 dakika kadar sürdürüldü. Sıçanlar sedasyon olmadan uyanık bırakıldı ve BIOPAC MP150 Veri Toplama Sistemi ile yapılan EEG kayıtlarının tamamı boyunca özel konteynerlere yerleştirildi. 240 Hz örnekleme hızında her bir sıçanın EEG izlemi 60 dakika boyunca kaydedildi. Sinyal 10.000 kez amplifiye edildi ve 1-60 Hz aralığında filtrelendi. EEG kaydı yapıldıktan sonra test deneye ötenazi uygulandı.

Hayvan modelimizde nöbetlerin varlığı ve şiddeti, bu tür araştırmalarda epileptiform aktiviteyi değerlendirmede kabul görmüş ve tekrarlanabilir bir yol olan ve son zamanlarda benzer deneylerde kullanılan spike dalga yüzdesi yöntemi kullanılarak değerlendirildi (20). Spike dalga yüzdesinin nöbetlerin değerlendirilmesindeki geçerliliği araştırılmış ve önceki çalışmalarda tartışılmıştır (22, 23). Kantitatif değerlendirmede hataları en aza indirmek için, EEG verilerini skorlamada iki kör klinik nörofizyolog görevlendirildi.

Spike dalga yüzdesi skorunu oluşturmak için EEG kaydı birer saniyelik bölümlere ayrıldı ve nörofizyologlar her bir bölümü spike dalgalarının varlığı açısından değerlendirdi. Spike dalgası, EEG kaydı amplitüdündeki, baseline aktiviteden en az iki kat daha yüksek bir artış ile tanımlandı. Bir saniyelik bölümde en az bir spike dalga varsa, o bölüm spike dalgaların varlığı açısından pozitif olarak kabul edildi. Spike dalga yüzdesini elde etmek için 2 dakikalık aralıklarla (120 bölüm), tespit edilen pozitif bölüm sayısı, toplam bölüm sayısına (120) bölündü. Genel spike dalga yüzdesi, her 2 dakikalık kayıt bölümlerinde bulunan yüzdelerin ortalaması alınarak elde edildi.

Davranış Deneyi (Grup B)

Grup B'deki 24 sıçan görsel olarak gözlemlenebilir nöbet aktivitesi açısından değerlendirildi ("davranış deneyi"). Bu gruba beyin elektrotları yerleştirilmedi. EEG analizinde olduğu gibi, B grubundaki sıçanlar her alt grup 6 sıçan içerecek şekilde 4 alt gruba randomize edildi. Grup B1, herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubu olarak ayrıldı. Grup B2, B3 ve B4'e, klinik olarak gözlemlenebilir nöbetleri indüklemek için 70 mg/kg i.p. yüksek doz PTZ uygulandı. EEG analizinde olduğu gibi, PTZ'nin uygulanmasından yaklaşık 30 dakika önce, B2 grubu i.p. plasebo salin alırken, B3 grubu 10 mg/kg i.p. düşük dozda oksolamin sitrat ve B4 grubu 20 mg/kg i.p. yüksek dozda oksolamin sitrat aldı.

Nöbetlerin varlığını ve şiddetini değerlendirmek için iki ölçüm yöntemi kullanıldı: (1) Racine'nin Konvülsiyon Ölçeği (RCS) (24) ve (2) ilk miyoklonik jerk zamanı (TFMJ). RCS, daha önce de tarif edildiği gibi, rodent epilepsisini değerlendirmek için basit ve tekrarlanabilir 6 basamaklı bir skorlama sistemidir. 0 puanı, gözle görünür bir konvülsiyon olmadığını ifade eder. 1 puan, bıyık ve kulakta seğirmeleri gösterir. 2 puan, daha belirgin seğirme ile motor tutukluğu gösterir. 3 puan, jeneralize miyoklonik jerkler ile motor tutukluğu göstermektedir. Bu deneyde, en az 3 puanın elde edilmesine kadar geçen süre (saniye cinsinden) sıçanın TFMJ'sini temsil eder (20). 4 skoru, tonik-klonik nöbet aktivitesini gösterirken, hayvan halen ayakları üzerinde kalabilmektedir. 5 skoru, düzleme refleksinde kayıp ile birlikte tonik-klonik nöbeti göstermekte ve son olarak 6 skoru da ölümcül düzeyde bir nöbeti ifade etmektedir.

TFMJ, PTZ'nin uygulanmasını takiben saniyeler içinde kaydedilir. Deneyimizde, tonik jeneralize nöbetler gösteren hemen hemen tüm hayvanlar nöbet aktivitesinden dolayı öldü. PTZ kaynaklı nöbetler için gözlem süresi literatürdeki bu türden önceki deneylere benzer şekilde 30 dakika ile sınırlıydı (20). Bu 30 dakikalık değerlendirmeden sonra hayatta kalan hayvanlara ötenazi uygulandı.

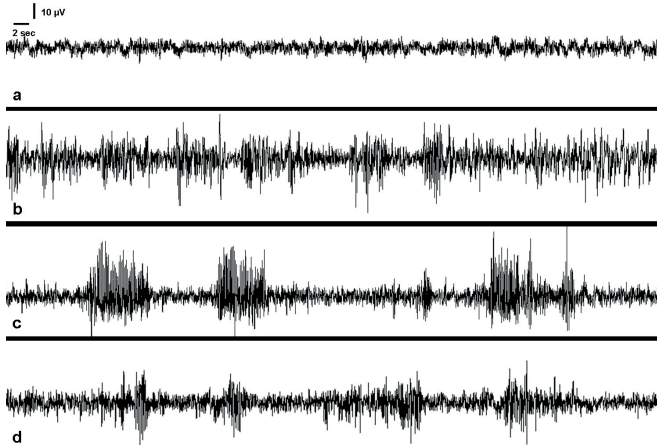
İstatistiksel Analiz

Verilerimiz SPSS sürüm 15.0 paket programı ile analiz edildi. Popülasyonun normalliğini belirlemek için Shapiro-Wilk testi uygulandı, RCS verileri Kruskal Wallis testi ile ve TFMJ verileri de tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Post hoc Bonferonni ve Mann Whitney U testlerini kullanarak deney gruplarımız arasındaki farklılıklar araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak belirlendi.

Bulgular

EEG Analiz Bulguları

Oksolamin sitratın 10 mg/kg'da uygulanmasının, plasebo salin uygulamasına kıyasla spike dalga yüzdesi ile değerlendirilen nöbet aktivitesini önemli ölçüde azalttığı tespit edildi (% 35,8'e karşılık % 75,3, $p<0,01$). Daha yüksek Oksolamin sitrat dozu (20 mg/kg), yine daha yüksek bir etkinlik ile nöbet aktivitesini anlamlı düzeyde inhibe etti (% 28,6'ya karşılık % 75,3, $p<0,0001$). Bununla birlikte, düşük ve yüksek oksolamin sitrat dozları arasında nöbet inhibisyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 1). EEG analizine ait kayıt görüntüleri epileptiform aktivitenin daha iyi karakterizasyonu açısından her alt grup için Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. EEG deneyine ait kayıt görüntüleri

(a): A1-Kontrol, (b): A2-PTZ (35 mg/kg)+salin plasebo, (c): A3-PTZ (35 mg/kg)+10 mg/kg oksolamin sitrat, (d): A4-PTZ (35 mg/kg) + 20 mg/kg oksolamin sitrat

Tablo 1. EEG deney sonuçları

Grup	Spike Dalga Yüzdesi
A1-Kontrol	% 0
A2-PTZ (35 mg/kg) + salin plasebo	%75,3±5,02*
A3-PTZ (35 mg/kg) + 10 mg/kg oksolamin sitrat	%35,8±5,9 [#]
A4-PTZ (35 mg/kg) + 20 mg/kg oksolamin sitrat	%28,6±4,1 ^{##}

* $p<0,0001$, Grup A2, Grup A1 ile karşılaştırıldığında

[#] $p<0,01$, Grup A3, Grup A2 ile karşılaştırıldığında

^{##} $p<0,0001$, Grup A4, Grup A2 ile karşılaştırıldığında

Davranış Deneyi Bulguları

Davranış deneyinin sonuçları Oksolamin sitratın sıçan epilepsi modelinde antiepileptik etkiler gösterdiğini de ortaya koydu (Tablo 2 ve 3). Plasebo ile tedavi edilen gruba kıyasla Oksolamin sitrat, RCS skorlarını önemli ölçüde azalttı ve TFMJ süresinde gecikmeye sebep oldu.

Ortalama RCS skorunun 5,7'den (oldukça ağırdır, çünkü 6 skoru ölümcül nöbet aktivitesini gösterir), düşük Oksolamin sitrat dozu ile 4,2'ye ($p<0,001$) düştüğü tespit edildi. Ortalama RCS skoru, daha yüksek Oksolamin sitrat dozu ile de 3,3'e ($p<0,0001$) düştü. Daha düşük Oksolamin dozunun aksine daha yüksek dozdaki Oksolamin ile daha düşük RCS skorlarına yönelik bir eğilim olduğu gözlenmesine rağmen,

iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

Benzer şekilde, Oksolamin hem düşük hem de yüksek dozlarda TFMJ'yi anlamlı düzeyde arttırdı ($p<0,001$, $p<0,0001$). Tedavi almayan salin plasebo B2 grubunda ortalama 62,5 s TFMJ değeri ile karşılaştırıldığında, düşük Oksolamin sitrat dozu ile tedavi gören B3 grubunda TFMJ ortalama değeri 177,5 saniyeye yükselmiştir ($p<0,001$). Yüksek Oksolamin dozu ile tedavi gören B4 grubunda ise, TFMJ ortalama 223,3 saniyeye yükselmiştir ($p<0,0001$). Oksolaminin yine düşük ve yüksek dozu arasındaki ortalama TFMJ süreleri açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3).

Tablo 2. Oksolamin sitrat ile RCS skoru sonuçları

Grup	Racine'nin Konvülsiyon Skoru (RCS)
B1-Kontrol	0
B2-PTZ (70 mg/kg) + salin plasebo	5,7±0,22*
B3-PTZ (70 mg/kg) + 10 mg/kg oksolamin sitrat	4,2±0,34 [#]
B4-PTZ (70 mg/kg) + 20 mg/kg oksolamin sitrat	3,3±0,25 ^{##}

* $p<0,0001$, Grup B2, Grup B1 ile karşılaştırıldığında

[#] $p<0,001$, Grup B3, Grup B2 ile karşılaştırıldığında

^{##} $p<0,0001$, Grup B4, Grup B2 ile karşılaştırıldığında

Tablo 3. Oksolamin sitrat ile TFMJ süre sonuçları

Grup	İlk miyoklonik jerk zamanı (TFMJ) (saniye)
B1-Kontrol	0
B2-PTZ (70 mg/kg) + salin plasebo	62,5±4,7*
B3-PTZ (70 mg/kg) + 10 mg/kg oksolamin sitrat	177,5±19,03 [#]
B4-PTZ (70 mg/kg) + 20 mg/kg oksolamin sitrat	223,3±31,4 ^{##}

* $p<0,0001$, Grup B2, Grup B1 ile karşılaştırıldığında

[#] $p<0,001$, Grup B3, Grup B2 ile karşılaştırıldığında

^{##} $p<0,0001$, Grup B4, Grup B2 ile karşılaştırıldığında

Tartışma

Bu çalışmada, hem çocuklar hem de yetişkinler için klasik öksürük giderici bir ilaç olarak kullanılan Oksolamin sitrat'ın antiepileptik potansiyelini PTZ ile indüklenen sıçan epilepsi modelinde araştırdık. Nöbet ve öksürük patofizyolojilerinin örtüşen hücrel ve nörokimyasal yollara sahip olduğuna dair var olan ve yeni elde edilen kanıtların varlığı bu çalışmanın temel hedeflerinden birisi oldu (25, 26).

Epilepsi, tıp tarihinde karakterize edilmiş en eski medikal hastalık durumlarından birisidir (27) ve her yaşta bireyi etkileyen en yaygın nörolojik hastalık olmaya da devam etmektedir. Hücrel düzeyde, epilepsinin patogenezi karmaşıktır ve birçok mekanizmayı ihtiva etmektedir (28). Mutasyona uğramış iyon kanalları, eksitator ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki hassas dengeyi arttırabildikleri ve böylece nöronların genel uyarılabilirliğini değiştirebildikleri için nöbetlere neden olabilmektedir (29).

Kanallopatilere ek olarak, çeşitli nörotransmitterlerin, özellikle GABA ve glutamatın düzeylerindeki ve

(veya) aktivitelerindeki değişiklikler nöbet eşiğini değiştirebilmektedir. GABA'daki bir azalma veya değişmiş kalsiyum, sodyum, klorür ve potasyum akımlarının yanında GABAerjik presinaptik inhibisyonda bir azalmanın, nöbet başlangıcının yaygın bir nedeni olduğu bilinmektedir (30). N-metil-D-aspartat (NMDA) ve diğer reseptörler aracılığıyla gerçekleşen presinaptik ve postsinaptik glutamat aktivitesi de epileptogenezde önemli rol oynamaktadır (31). Bu nedenlerden ötürü, beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA ile ilişkili yollar ve glutamat, antiepileptiklerin ortak hedefleri haline gelmiştir. Örneğin, GABA aracılı inhibisyonu arttıran ilaçlar, klinik olarak bu tür tedavilerle şiddetlenen absans nöbetleri hariç fokal ve genel epilepsinin çeşitli sendromlarını tedavi etmek için kullanılan antiepileptikler olarak işlev görebilmektedir. Hem NMDA hem de non-NMDA Glutamat reseptör antagonistleri aynı zamanda birçok hayvan epilepsi modelinde kullanılan güçlü antiepileptiklerdir (32).

Daha önce de belirtildiği gibi, öksürük ve nöbetler arasında örtüşen hücrel ve nörokimyasal yolların varlığı gözlenmektedir. Öksürük bronkopulmoner refleksler arasında kendine özgü özelliktedir, çünkü eşik düzey düzenlenmesine oldukça bağımlıdır ve refleksin kompresyon fazı sırasında glottisin kapatılmasıyla ayrılan karakteristik olarak artmış inspiratuar ve ekspiratuar efor ortaya koyabilmek adına solunum motor nöronlarında epileptiform benzeri değişimlere gereksinim göstermektedir (25, 33). Yüksek derecede senkronize bir biçimde gerçekleşen bu proses, merkezi ve çevresel olarak meydana gelen etkileşimler tarafından kontrol edilmektedir.

Fizyolojik olarak, öksürük refleks arkı, vagus siniri içinde sıklıkla üst solunum yolundaki siliyer epitelde başlayan duyuşal sinir liflerinden oluşan afferent yolla başlar. O bölgeden kaynaklanan zararlı bir uyarı, vagus siniri üzerinden, üst beyin sapı ve pons için merkezi bir koordinasyon bölgesi olan merkezi yolağa (öksürük merkezine) doğru hareket eder. Eşik değere ulaşırsa, efferent yolak etkinleştirilir. Öksürük merkezinden koordine edilen impulslar, öksürüğü oluşturmak üzere gırtlak, diyafram, torasik ve abdominal duvarın kaslarını innerve etmek için vagus, frenik ve spinal motor sinirleri içeren birçok sinir vasıtasıyla aşağı yönde hareket etmektedir (34).

Hücrel düzeyde, çoğunlukla miyelinsiz C liflerinden oluşan bronkopulmoner vagal afferentler öksürük refleksini başlatmak üzere akciğerlerde ve hava yolundaki öksürük reseptörleri ile sinerjistik olarak çalışmaktadır. Bu C liflerinin hücre gövdelerinin juguler ganglionda bulunduğu inanılmaktadır (35, 36). Bu vagal afferent lifler, medulla oblongata'nın ventrolateral bölgesinde bulunan ve öksürük için ana kontrol merkezi olarak düşünülebilen nükleus traktus solitarius'ta (NTS) beyin sapı ve ara yüzüne giriş yapar (37, 38). Beyin sapındaki bu özel bölge afferent bilgiyi işler ve öksürük refleksini koordine eder. Bilinçli (istemli) öksürüğü kolaylaştırmak için, bu bölgeyle de ara yüz oluşturan kortikal ve subkortikal yollar vardır (39). NTS'deki nöronların, γ -aminobutirik asit (GABA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve AMPA / KA için reseptörleri ekspres ettikleri bilinmektedir. Bu bölgede, GABA'nın artmış varlığı ve reseptörüne olan bağlanmasının, sinyal iletiminin

inhibisyonu ile sonuçlandığı bilinmektedir, buna karşılık L-glutamat, NMDA ve AMPA / KA reseptörlerine bağlanarak uyarıcı bir rol oynamaktadır (26).

Daha yakın tarihli çalışmalar, NTS ile nöbet aktivitesinin yayılması arasında potansiyel bir ilişki ortaya koymuştur. Epileptik aktivitenin, NTS'ye gömülü glutamaterjik eksitator yollar ve NTS ile çeşitli ön beyin yapıları arasındaki fizyolojik bağlantılar yoluyla NTS üzerinden beynin tamamı boyunca yayılabileceği tespit edilmiştir (40, 41). Daha sonrasında, GABA aktivitesini arttırarak veya NTS'de glutamat bağlanmasını antagonize ederek, fokal veya sistemik stimülasyonla uyarılan limbik motor nöbetlerin baskılandığı gösterilmiştir (26). Başka bir çalışma da, NTS'ye giren afferent liflerin antiepileptik ilaçlarla baskılanabileceğini göstermiştir (40).

Bir Oksadiazol türevi olan Oksolamin (3-fenil-5,8-dietilaminoetil-1,2,4-oksadiazol) antitusif olarak uzun yıllardır kullanılan bir ajandır. Antitusif aktivitesi ağırlıklı şekilde periferik mekanizma üzerinden ortaya çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmaların sonuçları, oksolaminin, bronş ağacındaki inflamatuvar değişikliklerle ilişkili öksürüğü baskılamada, larenksteki duyuşal sinirlerin uyarılmasından kaynaklanan öksürükten daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu görüşlere göre, antitusif etki esas olarak ilacın akciğerdeki yapılar üzerindeki anti-inflamatuvar ve spazmolitik etkisine ve daha az düzeyde de öksürük merkezinin depresyonuna bağlı gerçekleşmektedir. Bu hipotezi doğrulamak için hem klinik hem de farmakolojik daha ileri düzey kanıtlar halen aranmaktadır (19).

Oksadiazol türevlerinin biyolojik aktiviteleri: Oksadiazol çekirdeği, hipnotik, sedatif, antiviral, anti-inflamatuvar, analjezik, anti-konvulsan, anti-bakteriyel, hipoglisemik, antioksidan, genotoksik, antifungal ve insektisit aktiviteler gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyebilen çok yönlü bir farmakofordur (42-50).

Oksadiazol derivelerinin antitusif etkisini esas olarak periferik sinir yapıları üzerinde hafif merkezi sedatif etkileri ile ortaya koyduğu öne sürülmüştür ve öksürük refleksinde yer alan Substans P (SP) aktivitesini modüle etmek suretiyle periferik duyuşal C sinir liflerinin aktivasyonunu regüle ederek öksürüğü önlediğine inanılmaktadır (51). Yapılan başka çalışmalara göre de, mevcut veriler, hem selektif GABA güçlendirici ilaçlar olarak görev yapan oksadiazollerin çift yönlü olarak hem GABA arttırıcı hem de sodyum kanal inhibisyonu mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle güçlü antikonvülzanlar olabileceğini göstermektedir (52). Sadaf Jamal Gilani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1,3,4-oksadiazollerin dahil olduğu yeni bir dizi Izoninikotinik asit hidrazitin (INH) anti-konvulsan aktivitesi, farelerde maksimal elektroşok kaynaklı nöbetler (MES) ve subkutan PTZ kaynaklı nöbet modellerinde değerlendirilmiştir. Tüm bileşiklerin standart ilaç olan fenitoinen daha az nörotoksik olduğu ve antikonvülzan etkiler ortaya koydukları gösterilmiştir (53). Afshin Zarghi ve ark. tarafından sentezlenen yeni bir dizi 2-substituted-5-{2-[(2-halobenzyl)thio]phenyl}-1,3,4-oksadiazol türevlerinin

PTZ'ye bağlı ölümcül konvüziyon testleri, sentezlenen bileşiklerin bazılarının önemli antikonvülzan aktiviteye sahip olduklarını ortaya koymuştur (54). Dolayısıyla, antikonvülzan aktivite gösteren tüm türevleri inceleyerek oksadiazol halkasının geçmiş yıllarda araştırıldığını ve epilepsiye karşı kullanılacak yeni ilaçların gelecekteki gelişimi için halen kullanılabilceğini söyleyebilmekteyiz.

Oksolamin sitratın epileptik nöbetler üzerindeki etkisi literatürde daha önce detaylı olarak araştırılmamıştır, ancak bazı oksadiazol türevleri ile az sayıda sınırlı çalışma mevcuttur. Bu az sayıdaki çalışmalara göre, oksadiazollerin GABA arttırıcı etkileri, sodyum kanal inhibisyonu ve substans P aktivitesini baskılamak suretiyle antikonvülzan etkiler ortaya koyabilecekleri gösterilmiştir (52). Çalışmamızda, TFMJ'nin oksolamin uygulamasıyla anlamlı derecede uzadığı benzer antikonvülzan bulgular bildirmektedir. EEG verilerimiz, Oksolaminin geçmiş çalışmalar ile karşılaştırıldığında ilk konvülsiyona kadar geçen süreyi doza bağlı bir şekilde artırdığını kanıtlayan yeni bir bulgudur (52). Deneylerimizin bulguları sadece bu önceki veriler için onay sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda dozaj, EEG üzerindeki etkileri ve oksolaminin özellikle PTZ tarafından indüklenen nöbetler üzerindeki etkisi hakkındaki mevcut bilgilerimizi de genişletmektedir. Özetle, bilgimiz dahilinde, çalışmamız hayvan epilepsi modelinde Oksolaminin antiepileptik etkilerine ilişkin ilk ayrıntılı prelinik ve elektrofizyolojik araştırmayı temsil etmektedir. Oksolaminin antiepileptik etkilerine, NTS ve belki de merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerindeki SP, GABA ve glutamat nörotransmisyonunun aktivitesini değiştirme kabiliyetinin aracılık ettiğine inanıyoruz.

Sonuç

Çalışmamızda Oksolaminin 10 mg/kg ve 20 mg/kg i.p. dozunda sıçanlarda PTZ ile indüklenen epileptik nöbetleri, EEG analizindeki nöbet aktivitesini ölçülebilir bir şekilde inhibe etmesi, ortalama RCS'de bir azalma ve TFMJ'de uzama gerçekleştirilmesi ile birlikte önemli ölçüde azalttığını gösterdik. Düşük Oksolamin dozuna karşın daha yüksek doz uygulaması ile birlikte daha iyi nöbet inhibisyonuna yönelik görülen eğilim, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi. Bulgularımızda Oksadiazol türevi olarak Oksolaminin ortaya konan bu etkileri EEG ve davranış deneyleri düzeyinde kalmakla birlikte gelecek süreçte bu etkilere ilişkin olarak daha detaylı mekanistik çalışmaların da yapılması gerekmektedir. Bu kapsamda ilişkili yolların ortaya tam olarak çıkartılabilmesi adına moleküler düzeyde rol olan genetik süreçlerin ve proteinlerin de değerlendirilmesi kliniğe giden yolda elde edilen bulguları daha da güçlendirecektir. Bununla birlikte farklı Oksadiazol türevlerinin de geliştirilmesi konusunda çalışarak daha spesifik ve güçlü etkiye sahip ajanların kliniğe sunulabilmesi mümkün olabilecektir. Sonuç olarak çalışmamız, Oksadiazol türevlerinin epilepsi için başka hayvan modellerinde nöbet aktivitesinin başlangıcını geciktirebileceğini gösteren önceki kanıtları doğrulamakta ve Oksolaminin antiepileptik bir ilaç olarak işlev görebileceğine dair bulguları desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Wyllie E. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, sixth edition. Wolters Kluwer Health; 2015.
2. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl. 2): 25–38.
3. Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 56–65.
4. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 385–407.
5. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Mula M, Trimble M, et al. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*. 2012; 24: 156–168.
6. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1257–66.
7. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 171–181.
8. Reddy DS, Kuruba R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 18284–318.
9. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int* 2011; 59: 122–37.
10. Hancock JT, Desikan R, Neill SJ. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 345–50.
11. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663–72.
12. Curia G, Lucchi C, Vinet J, Gualtieri F, Marinelli C, Torsello A, et al. Pathophysiology of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic? *Curr Med Chem* 2014; 21: 663–88.
13. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009; 15: 430–8.
14. Olsen RW, DeLorey TM, Gordey M, Kang MH. GABA receptor function and epilepsy. *Adv Neurol* 1999; 79: 499–510.
15. McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Science Signaling* 2006; 356: re12.
16. Nalivaiko E, Michaud JC, Soubrié P, Le Fur G, Feltz P. Tachykinin neurokinin-1 and neurokinin-3 receptor-mediated responses in guinea-pig substantia nigra: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience* 1997; 78: 745–57.
17. Liu H, Mazarati AM, Katsumori H, Sankar R, Wasterlain CG. Substance P is expressed in hippocampal principal neurons during status epilepticus and plays a critical role in the maintenance of status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 5286–91.
18. Penix LP, Thompson KW, Wasterlain CG. Selective vulnerability to perforant path stimulation: role of NMDA and

- non-NMDA receptors. *Epilepsy Res* 1996; Suppl. 12: 63–73.
19. Silvestrini B, Pozzatti C. Pharmacological properties of 3-phenyl-5 β diethylaminoethyl-1, 2, 4-oxadiazole. *Br J Pharmacol Chemother* 1961; 16: 209–17.
20. Erbaş O, Solmaz V, Aksoy D. Inhibitor effect of dexketoprofen in rat model of pentylenetetrazol-induced seizures. *Neurol Res* 2015; 37: 1096–1101.
21. Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ, McCrimmon DR. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol* 2006; 101: 618–27.
22. Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D, Wetzburger C, Van Bogaert P. Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. *Epilepsia* 2005; 46: 1937–42.
23. Fernández IS, Peters JM, Hadjiloizou S, Prabhu SP, Zarowski M, Stannard KM, et al. Clinical staging and electroencephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep. *Epilepsia* 2012; 53: 1185–95.
24. Lüttjohann A, Fabene PF, van Luijelaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiol Behav* 2009; 98: 579–86.
25. Canning BJ. Encoding of the cough reflex. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 396–401.
26. Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 1999; 40: 1051–7.
27. Epilepsy. World Health Organization. [cited 2019 December 10]. Available from: <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/epilepsy>.
28. Avoli M, D'Antuono M, Louvel J, Köhling R, Biagini G, Pumain R, et al. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 167–207.
29. Mantegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 2010; 9: 413–24.
30. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 355–65.
31. Werner FM, Coveñas R. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy: a focus on antiepileptic drugs. *Curr Med Chem* 2011; 18: 4933–48.
32. Meldrum BS. Neurotransmission in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl. 1): 30–5.
33. Bolser DC, Poliacsek I, Jakus J, Fuller DD, Davenport PW. Neurogenesis of cough, other airway defensive behaviors and breathing: A holarchical system? *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152: 255–65.
34. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7(1): 5.
35. Canning BJ, Mori N. Encoding of the cough reflex in anesthetized guinea pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300: 369–77.
36. Coleridge JC, Coleridge HM. Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984; 99: 1–110.
37. Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Lindsey BG. Ventrolateral medullary respiratory network and a model of cough motor pattern generation. *J Appl Physiol* 1998; 84: 2020–35.
38. Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Li Z, Lindsey BG. Functional connectivity among ventrolateral medullary respiratory neurones and responses during fictive cough in the cat. *J Physiol* 2000; 525(1): 207–24.
39. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2014; 146(6): 1633–48.
40. Jhamandas JH, Harris KH. Excitatory amino acids may mediate nucleus tractus solitarius input to rat parabrachial neurons. *Am J Physiol* 1992; 263: 324–30.
41. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990; 31(Suppl 2): 1–6.
42. Havaladar FH, Patil AR. Synthesis of biologically active 3-[4-(4-substituted amino-4-yl-methyl-5-thione[1,3,4]-oxadiazole-2-yl-methoxy)-phenyl]-2-phenyl-3H-quinazolin-4-ones. *Asian J Chem* 2009; 21: 5267–72.
43. Mehta DK, Das R, Dua K. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some new 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives as mannich bases containing furan moiety. *Int J Chem Sci* 2009; 7: 225–34.
44. Nagalakshmi G. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *Indian J Pharm Sci* 2008; 70: 49–55.
45. Husaini A, Ahmad FJ, Ajmal M, Ahuja P. Synthesis of 1-(4-phenoxyphenyl)-3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]propan-1-ones as safer anti-inflammatory and analgesic agents. *J Serb Chem Soc* 2008; 73: 781–91.
46. George S, Parameswaran MK, Chakraborty AR, Ravi TK. Synthesis and evaluation of the biological activities of some 3-{{[5-(6-methyl-4-aryl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-imino}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one derivatives. *Acta Pharm* 2008; 58: 119–29.
47. Mishra AR, Singh DV, Mishra RM. Synthesis and antifungal activity of new 1,3,4-oxadiazolo[3,2-b]-s-triazine-5-ones and their thiones analogues. *Indian J Heterocycl Chem* 2005; 14: 289–92.
48. Girges MM. Synthesis and pharmacological evaluation of novel series of sulfonate ester-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives with anticipated hypoglycemic activity. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 490–5.
49. Revanasiddappa BC, Subrahmanyam EVS. Chloramine-T

mediated synthesis of 1,3,4-oxadiazoles. *Orient J Chem* 2009; 25: 707–710.

50. Maslat AO, Abussaud M, Tashtoush H, Al-Taalib M. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 55–9.

51. Borg S, Luthman K, Nyberg F, Terenius L, Hacksell U. 1, 2, 4-Oxadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase. *European journal of medicinal chemistry* 1993; 28(10): 801-10.

52. Lankau HJ, Unverferth K, Grunwald C, Hartenhauer H, Heinecke K, Bernöster K, et al. New GABA-modulating 1,

2, 4-oxadiazole derivatives and their anticonvulsant activity. *European journal of medicinal chemistry* 2007; 42(6): 873-9.

53. Gilani SJ, Alam O, Khan SA, Siddiqui N, Kumar H. Synthesis of some derived thiazolidin-4-one, azetidin-2-one and 1, 3, 4-oxadiazole ring system from isonicotinic acid hydrazide: A novel class of potential anticonvulsant agent. *Der Pharmacial Letter* 2009; 1(2): 1-8.

54. Zarghi A, Hamed S, Tootooni F, Amini B, Sharifi B, Faizi M, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of new 2-substituted-5-{2-[(2-halobenzyl) thio] phenyl}-1, 3, 4-oxadiazoles as anticonvulsant agents. *Scientia Pharmaceutica* 2008; 76(2): 185-202.



L-Karnitin Depresyon Üzerinde Etkili Midir?

Is L-Carnitine Effective on Depression?

Tuba Tekin¹, Aylin Ayaz²

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sivas, Türkiye.

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

Karnitin hem endojen biyosentez yoluyla vücutta sentezlenmekte hem de günlük diyetle besinlerden alınmaktadır. Karnitin (trimetilamino- β -hidroksibutirat), hücre ve dokularda, açıl-L-karnitin dahil olmak üzere hem serbest karnitin hem de açıl-karnitinler olarak bulunmaktadır. Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu için mitokondriye taşıyıcı olarak görev yapmaktadır. Karnitin karboksilik asitler ile ester oluşturma yeteneğinden dolayı diğer metabolitlerin taşınmasında da önem taşımaktadır. Ayrıca karnitin nörotransmitterlerin aktivitesini modüle ederek sinir sisteminde önemli rol oynamaktadır. Depresyon yaşam kalitesinin büyük ölçüde azalması, eşlik eden hastalıkların artması ve artmış ölüm oranı ile ilişkili bir bozukluktur. Depresyonlu bireylerde yağ asitleri ve lipid metabolizması değişikliklerinin olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle karnitin, sinir dokularındaki çeşitli nörotrofik faktörlerin, hücre zarlarının, lipid metabolizmasının ve nörotransmitterlerin aktivitesini modüle ettiği düşünüldüğünde, depresyon tedavisinde karnitin takviyesinin antidepresanlara alternatif tedavi edici ajan olarak potansiyel bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Karnitin beyinde yaygın olarak bulunmakta ve kolinerjik reseptörler üzerinde uyarıcı etki göstermektedir. Ayrıca karnitin nöromodülatör etki göstererek dopamin salınımının artmasını ve gama-aminobütirik asidin artmasını sağlamaktadır. Karnitin sinir sisteminde antioksidan ve nörotrofik etki göstermektedir. Hayvan ve insan modeli klinik çalışmalarda depresyon üzerinde karnitin olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. L-karnitin antidepresan ilaçlar ile benzer etki gösterdiği ve yan etkilerinin daha düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Karnitin takviyesinin antidepresan ve nörotrofik etkilerinden dolayı depresyon tedavisinde etkin rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antidepresan Etki, Depresyon, L-Karnitin.

Giriş

Major depresif bozukluk (MDB), işlevselliğin azalmasına yol açan ve yaşam kalitesini düşüren yaygın bir hastalıktır (1). Dünya çapında 350 milyondan fazla insanı etkileyen depresyon, dünya çapındaki hastalık yüküne göre 2010 yılında engelliliğin ikinci önemli nedeni olmuştur. Depresyon aynı zamanda yaşam kalitesinin büyük ölçüde

Abstract

Carnitine is synthesized both by endogenous biosynthesis in the body and is taken from foods with daily diet. Carnitine (trimethyl amino- β -hydroxybutyrate) is present in cells and tissues as both free carnitine and acylcarnitins, including acetyl-L-carnitine. Carnitine acts as a carrier of mitochondria for the β -oxidation of long chain fatty acids. Carnitine is also important in the transport of other metabolites due to its ability to form esters with carboxylic acids. Carnitine also plays a role in the nervous system by modulating the activity of neurotransmitters. Depression is a disorder associated with a significant decrease in quality of life, increased physical comorbidities, and increased mortality. It is thought that changes in fatty acids and lipid metabolism occur in individuals with depression. Therefore, when carnitine is thought to modulate the activity of various neurotrophic factors, cell membranes, lipid metabolism and neurotransmitters in nerve tissues, carnitine supplementation has been suggested to have a potential role as an alternative therapeutic agent to antidepressants. Carnitine is common in the brain and has a stimulating effect on cholinergic receptors. In addition, carnitine exhibits neuromodulatory effect and increases dopamine release and increases gamma-aminobutyric acid. Carnitine has antioxidant and neurotrophic effects in nervous system. Animal and human model clinical studies have shown positive effects of carnitine on depression. Studies have shown that L-carnitine has similar effects with antidepressant drugs and has lower side effects. It is thought that carnitine supplementation may have an effective role in the treatment of depression due to its antidepressant and neurotrophic effects.

Keywords: Antidepressant Effect, Depression, L-Carnitine.

azalması, eşlik eden hastalıkların artması ve artmış ölüm oranı ile ilişkilidir. Depresyon her iki cinsiyette yaygın olarak görülmektedir ve sıklıkla migren, fibromiyalji gibi fiziksel sağlık durumları depresyona eşlik etmektedir. (2). MDB için bilinen bir risk faktörü, yüksek oranlarda ortaya çıkan ve tedaviye dirençli depresyonun yanı sıra mevcut antidepresan ilaçlara verilen daha zayıf yanıtlarla ilişkili

olan çocukluk travmasıdır (3). Çoğunlukla monoaminleri hedef alan çeşitli etki mekanizmalarına sahip antidepresanlar mevcut olmasına rağmen, hastaların çoğu uygun tedavi sonuçlarına ulaşmamaktadır. Depresyonun patofizyolojisinde monoamin hipotezi baskın olmasına rağmen, son yıllarda farmakolojik tedavi hedeflerinin yanı sıra mevcut monoamin teorisi depresyonun patofizyolojisini açıklayamamaktadır. Çalışmalar çeşitli antidepresanların nörotransmitterleri etkilediğini ancak klinik gelişmelerin birkaç hafta sonrasında kadar belirgin olmadığını göstermektedir. (1, 4).

Nöroplastisiteye önemli katkıları olan yağ asitleri ve lipid metabolizması değişikliklerinin sıklıkla depresif kişilerde olduğu yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür (5). Karnitin, sinir dokularındaki çeşitli nörotrofik faktörlerin, hücre zarlarının, lipid metabolizmasının ve nörotransmitterlerin aktivitesini modüle ettiği göz önüne alındığında, depresyon tedavisinde karnitin takviyesinin potansiyel bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (6). Bu derleme yazıda L-karnitin depresyon tedavisinde etkisi incelenmiştir.

L-Karnitin Yapısı ve Fonksiyonu

L-Karnitin (trimetilamino- β -hidroksibutirat), hücreler ve dokularda, açıl-L-karnitin dahil olmak üzere hem serbest karnitin hem de açilkarnitinler olarak bulunur. L-karnitin, tüm memeli türlerinde doğal olarak oluşan endojen bir bileşiktir ve uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu için mitokondriye taşıyıcı olarak görev yapmaktadır (6).

Günlük diyetle et ve süt ürünlerinden alınmaktadır. Endojen biyosentez yoluyla çoğunlukla karaciğer ve böbreklerde L-lizin ve L-metioninden in vivo olarak sentezlenmektedir. Karnitin, yağ asitlerinin β -oksidasyonunda önemli bir metabolit olmasına rağmen, karboksilik asitler ile ester oluşturma yeteneğinden dolayı diğer metabolitlerin taşınmasında da önemli rolü bulunmaktadır (7, 8).

Karnitin yapısında bulunan serbest hidroksil grubu, açilkarnitinler oluşturmak için, aktifleştirilmişasetat gruplarına veya tüm zincir uzunluklarının yağ asitlerini içeren bir başka aktif karboksilik aside enzimatik olarak esterleşebilmektedir. Karnitin açilkarnitin, heksonilkarnitin, araşidonilkarnitin gibi diğer açilkarnitinlere dönüşmektedir. Açıl-L-karnitin ve diğer açilkarnitinler, iç mitokondriyal membran boyunca karnitin-açilkarnitin translokajı ile nakledilebilir ve mitokondriden sitozol içine taşınır. Açilkarnitinler, vücutta taşınabilen, geniş bir fonksiyon yelpazesi için çeşitli açıl grupları sağlayan aktive edilmiş moleküllerdir (6).

Açıl-L-karnitin, oral veya intravenöz olarak uygulanmakta ve basit difüzyon yoluyla ince bağırsaktan emilmektedir. Aktif taşıyıcılar yoluyla hücre içi dokulara aktarılmaktadır. Açıl-L-karnitin ve L-karnitin plazma konsantrasyonları, karnitin açıl-transferaz aktivitesi yoluyla bir dengede tutulmaktadır. Temel atım yolu ise böbreklerdir (1). Açıl-L-karnitin ve karnitin açiltransferaz, beyin dahil memeli dokularında yaygın olarak dağılmaktadır. Açıl-L-karnitin, beyinde, kan-beyin bariyerinde, beyin nöronlarında ve astrositlerde işlevsel olarak eksprese edilen yüksek afiniteli organik katyon/karnitin taşıyıcılar (OCTN2 / OCTN3) ile aktif taşıma yoluyla taşınmaktadır (8). L-karnitin ve açıl-L-karnitin OCTN2

transporter aracılığıyla hücre dışı ortamdan hücreye giriş yapmaktadır. Açilkarnitinler, serbest L-karnitin karşılığında bir taşıyıcı, olan karnitin/açilkarnitin translokaz yoluyla iç mitokondriyal membranı geçmektedir. İç mitokondriyal membranda lokalize olan karnitin palmitoiltransferaz II enzimi, açilkarnitinleri açıl-CoA'lara ve serbest L-karnitine dönüştürerek metabolik regülasyonu sağlamaktadır (7).

Karnitin Beyindeki Rolü

Karnitin ve açilkarnitinlerin kimyasal yapılarının kolin ve açilkolin ile benzer olması nedeniyle, nörotransmisyonunda karnitin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Açıl-L-karnitin, açilkolin sentezi için açıl grupları sağlamaktadır. Böylece kolinerjik etki göstermekte ve enerji süreçlerinin dengesini optimize etmektedir (9). Yapılan çalışmalarda açilkolin sentezi ve salınımindaki artışla, L-karnitin ve açıl-L-karnitin tarafından sinaptik iletimin modülasyonu gösterilmiştir (9, 10). Ratlar üzerinde yapılan in vivo çalışma sonucunda açıl-L-karnitin kolinerjik reseptörler üzerinde uyarıcı etki gösterdiği saptanmıştır (11).

Açıl-L-karnitin diğer nöromodülatör etkileri dopamin ve gama-aminobütirik asidin (GABA) salınımının artmasını içermektedir. Özellikle, açıl-L-karnitin yaşlanan beyin dopaminerjik sistemi üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır. Yaşla birlikte %50 oranında azalan D1 dopamin reseptör aktivitesinde açıl-L-karnitin tedavisi ile düzelme sağlanmıştır. İn vivo yapılan bir çalışmada açıl-L-karnitin tedavisinin ile yaşlı striatal dokuda dopamin salınımının elektriksel uyarılmasını arttırdığı belirlenmiştir (9). Hayvan modeli yapılan başka bir çalışmada; açıl-L-karnitin dopamin sentezinde rolü olan tirozin hidroksilaz enziminin mRNA ekspresyonunu artırması ile dopamin salınımının artmasına katkı sağlamaktadır (12). L-karnitin GABA reseptörlerine tersinir bağlanarak nöronal aktiviteyi modüle edebileceği ve spontan nöronal ağ aktivitesinin inhibisyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (13). Parkinson geliştirilen ratlara verilen açıl-L-karnitin (100 mg/kg/gün) striatal dopamin düzeylerini arttırdığı, motor performansını geliştirdiği ve beyindeki lipid peroksidasyonunu azalttığı ortaya konmuştur (14).

Karnitin nörotransmitter salınımindaki etkinliği: Mitokondriyal membrandan geçebilen açıl-L-karnitin, mitokondriyal matrikste açıl-CoA ve L-karnitine bölünmektedir. Açıl-CoA, enerji için trikarboksilik asit döngüsü yoluyla oksitlenmekte veya glutamat, glutamin veya GABA'ya katılabilmektedir. Mitokondriyal matrikste serbest L-karnitin, açıl-CoA konjugatlarının karnitin türevlerini oluşturmak için kullanılabilir (7). Glutamaterjik nörotransmisyonun disfonksiyonu, depresyon dahil olmak üzere stresle ilişkili bozuklukların temel bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Açıl-L-karnitin, depresif rat modelinde glutamat salınım eksikliğini düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca açıl-L-karnitin serotonerjik, nöradrenerjik ve GABA nörotransmisyonunun fonksiyonel yönlerini de etkilemektedir (9). Glikoz, asetat ve 3-hidroksibutirat gibi substratlar ile birlikte açıl-L-karnitin açıl grubu oksidatif enerji üretimi için kullanılmakta ve nörotransmitterler

glutamat ve GABA'nın karbon iskeletine dahil edilmektedir. Glutamat ve GABA sentezinde diğer substratların aksine açıl-L-karnitin metabolizmasındaki açıl grubu trikarboksilik asit döngüsünde uzun süreli döngüye neden olmaktadır. Açıl-L-karnitin, açıl grubu hem astrositlerde hem de nöronlarda enerji ve nörotransmitterler glutamat ve GABA'ya metabolize olduğu ortaya konulmuştur (15). Karnitin açıltransferaz, kolin açıltransferaz ile bağlantılı geri dönüşümlü bir enzim sisteminde açıl kolin sentezinde kullanılmak üzere açıl grupları sağlamaktadır. Ayrıca açıl-L-karnitin kolin açıltransferaz aktivitesini arttırmaktadır. Bu mekanizma, açıl-L-karnitin neden olduğu kolinerjik nörotransmisyon ve hücre içi enerji modellerindeki gelişmeleri açıklamaktadır (16). Sağlıklı ratlarda yapılan bir çalışmada karnitin takviyesinin, beyindeki hipokampus bölgesinde serotonin ve nöradrenalin düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Beyindeki bu nörotransmitterlerin artışı karnitin beyindeki rolünü ve depresif bozukluklardaki metabolizması üzerindeki etkinliğini göstermektedir (17).

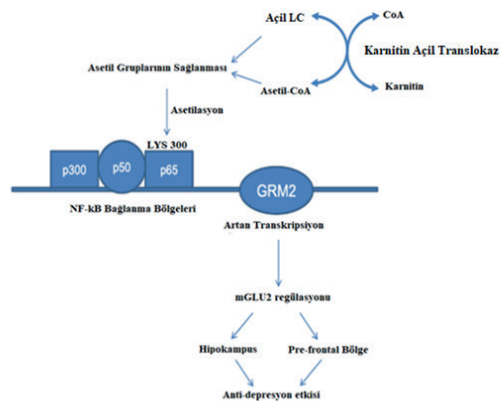
Metabolik aktivitesinin yanı sıra, açıl-L-karnitin ayrıca sinir sisteminde sitoprotektif, antioksidan ve antiapoptotik etkiye sahiptir. Açıl-L-karnitin antioksidan etkisini, mitokondri/peroksizomların yapısını ve işlevini korumaya yardımcı olarak, oksidanların üretimini önleyerek ve radikal süpürücü aktivite yoluyla göstermektedir. Mitokondriyal antioksidan savunmasını güçlendirmekte ve mitokondriyal enzimleri koruyarak enzim aktivitesini uyarmaktadır (8). Serbest radikal üretiminde çok önemli bir rol oynayan sitosolik demir konsantrasyonunu azaltarak metal bir şelatör gibi görev yapabilmektedir (18). Ayrıca, miyelin stabilitesi veya sitokin (sinir büyüme faktörü) ekspresyonunda bulunan proteinlerin sentezini, gen ekspresyonu açıl-L-karnitindeki değişimler yoluyla modüle edebilir, bu nedenle açıl-L-karnitin periferik sinir sisteminde nöroprotektif, nörotrofik ve analjezik etkileri de uyarmaktadır (8). Mitokondriyal fonksiyon bozukluğundan dolayı mitokondriden sitoplazmaya sitokrom c salınımı olduğunda apoptoz başlamaktadır. Bu nedenle, açıl-L-karnitin antiapoptotik etkisinin mitokondriyal disfonksiyonda iyileşmeye bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Çeşitli mekanizmalar L-karnitin antiapoptotik etkisine katkıda bulunmaktadır. Açıl-L-karnitin, apoptotik hücre ölümünün efektör fazı sırasında ortaya çıkan mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasını önleyebilmektedir. Açıl-L-karnitin antiapoptotik etkisinin, kısmen mitokondriyal seviyedeki antidepolarizasyon etkisi ve açıl-L-karnitin in vivo uygulandığında oksijen radikal üretimini inhibe etmesindeki antioksidan aktivite kısmen aracılık edilebilmektedir. Büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü aksının karnitinler tarafından aktivasyonu da olası bir mekanizma olarak düşünülmektedir (20). Ayrıca, açıl-L-karnitin DNA onarım enzimi olan poli (ADP-ribosil) polimeraz ve diğer onarım ile ilgili mekanizmaların aktivitesini arttırmaktadır (19).

Karnitin Antidepresan Etkisi

İki farklı merkezden örneklem alınarak yürütülen bir çalışmada; açıl-L-karnitin düzeyleri hem depresyonu hem de tedaviye dirençli depresyon öyküsü olan bireylerde sağlıklı

kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (3). Bu nedenle açıl-L-karnitin düzeylerinin depresyonu olan bireylerde düşük düzeylerde olmasının, majör depresyonun anlaşılmasında ve tedavisinde önemli bir etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Açıl-L-karnitin beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri (BKNF) kodlayan genler de dahil olmak üzere sinaptik plastisite için önemli olan anahtar genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. BKNF, nöronların daha uzun süre etkin olmasını ve sinaptik glutamat salınımının önemli bir regülatörü olan metabotropik glutamat tip-2 reseptörünün (mGLU2) salınımını destekleyen bir proteindir (21, 22). Açıl-L-karnitin BKNF düzeyini ve glutamat salınımını artırarak antidepresan bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu antidepresan etki, hipokampus ve prefrontal korteks gibi, depresyonun patofizyolojisinde kritik rol alan beyin bölgelerindeki mGLU2 reseptörleri ile ilişkilidir (1, 22, 23).

Depresif ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada mGLU2/3 reseptörlerinin ekspresyonu ve fonksiyonu, ratların hipokampusunda azalırken, geleneksel antidepresanların terapötik etkinliğinin kısaltılması için gereken süre mGLU2/3 reseptörlerinin aktive edilmesi ile sağlanmıştır (24). Başka bir hayvan çalışmasında ise; açıl-L-karnitin, mGLU2 reseptörlerinin epigenetik indüksiyonu ile klorimipraminden daha hızlı bir antidepresan etki gösterdiği bulunmuştur (23). Açıl-L-karnitin nöroplastisiteyi geliştirerek antidepresif etki üzerindeki varsayılan mekanizması, açıl gruplarını sağlayarak açıl-L-karnitin nükleer faktör kappa B (NF-kB) bağlama bölgelerinde bulunan LYS (300)'da p65 asetilasyonuna neden olduğunu düşündürmektedir (1). Açıl-L-karnitin, NF-kB bağlama bölgelerinde asetilasyon ile sonuçlanan açıl grupları sağlamaktadır. Bu da, antidepresan etkinlikle sonuçlanan hipokampus ve prefrontal bölgelerde mGLU2 düzeylerinin düzenlenmesine ve nörojenezin artmasına neden olmaktadır (25). Metabolizmada karnitin depresyon üzerindeki olası etkisi Şekil 1'de gösterilmiştir (1). Hayvan ve hücrel modeller üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarından elde edilen bulgular, açıl-L-karnitin nöroplastik etki, membran modülasyonu ve nörotransmitter regülasyonu gösterdiğini ve bunun antidepresan olarak önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (9, 25). Açıl-L-karnitin depresyon, bipolar bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi depresif hastalıklar üzerinde etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 1. Karnitin depresyon üzerine etkisi (1)*

*Kullanılan şekil referans gösterilen 1. Kaynaktan Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır.

Açıl LC: Açıl L-Karnitin, CoA: Koenzim A, NF-kB: nükleer faktör kappa B, mGLU2: tip 2 metabotropik glutamat reseptörleri

Karnitinin Nörotrofik Etkisi

Açıl-L-karnitin, nöronal onarımı ve sinir lifi rejenerasyonunu etkilemektedir. İn vivo yapılan bir çalışmada açıl-L-karnitin, sinir büyüme faktörünün üretimini ve bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Sinir büyüme faktörü, nöral gelişim ile periferik ve merkezi sinir sisteminde nöronların korunmasını etkilemektedir (6). Diyabetik Worcester sıçanlarda açıl-L-karnitin ile uzun süreli tedavinin sinir lifi rejenerasyonunu desteklediği, hem Na^+/K^+ ATPaz hem de sinir iletim değişikliklerini düzelttiği bulunmuştur (26). Açıl-L-karnitin, sıçan periferik sinirlerinde ve lezyonlu hayvanlarda yaşa bağlı yapısal değişikliklerin önlenmesini sağlayarak hem rejeneratif miyelinli liflerin hem de akson çapının yoğunluğunu artırarak sinir rejenerasyonunu uyarmaktadır (9). Açıl-L-karnitin, eksitotoksik ajanlara maruz bırakılan veya BKNF'den yoksun bırakılan primer motonöronlarda hem nöroprotektif hem de nörotrofik aktivite göstermektedir (27). Nörotoksik ajanların kullanıldığı bir çalışmada, rat beyinde karnitinin koruyucu özellik gösterdiği ve bu etkinliği çoğunlukla antioksidan bir ajan olarak yaptığı gösterilmiştir (28). Omurilik hasarından sonra karnitin takviyesinin etkinliğini inceleyen bir çalışmada; karnitin fonksiyonunu kaybetmek üzere olan motor nöronların yaklaşık yarısını kurtardığı saptanmıştır. Karnitin immünoreaktivitenin geri kazanımında etkin olduğu görülürken; perinöronal sinaptofizin geri kazanımı sağlanmadığı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, travmatik omurilik hasarının erken tedavisinde karnitinin terapötik bir potansiyeli olabileceği gösterilmiştir (29).

Karnitin ve Depresyon Arasındaki İlişkiyi İnceleyen Bazı Deneysel ve Klinik Çalışmalar

Karnitin sinir sisteminde antidepresan, nörotrofik ve antioksidan aktivite göstermektedir (9). Karnitin duygu durum bozuklukları, depresyon, demans, alzheimer ve parkinson hastalığı gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için önerilmektedir (3, 23). Son yıllarda hem hayvan hem de insan modelleri yapılan çalışmalarda karnitin depresyon üzerine olan etkinliği araştırılmaktadır.

Açıl-L-karnitin demans ve depresyon patofizyolojisi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada 4 aylık dişi sağlıklı ratlar 3 gruba ayrılarak standart diyet verilmiştir. Bir grup kontrol grubu olurken diğer gruplara düşük (30mg/kg) ve yüksek doz (60 mg/kg) açıl-L-karnitin verilerek 4 hafta boyunca takip edilmiştir. Ratların hipokampusünden iki tip sinaptik plazma membranı (SPM1 ve SPM2) izole edilerek incelenmiştir. Açılkolinesteraz, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz, $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz, Mg^{2+} ATPaz, Na^+/K^+ ATPaz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Kontrol hayvanlarında, SPM2'de, enzimatik aktiviteler daha yüksek olarak değerlendirilirken; SPM1'de enzimatik aktivitelerin farklı olduğu görülmüştür. Açıl-L-karnitin alan gruplarda açılkolinesterazda değişim görülmezken $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz, Mg^{2+} ATPaz, Na^+/K^+ ATPaz aktivitelerinin arttığı belirlenmiştir. Yüksek doz açıl-L-karnitin alan grupta ise $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz aktivitesi artmıştır. Çalışmanın sonucunda demans ve depresyonun patofizyolojisi ve tedavisi göz önüne alındığında, açıl-L-karnitin pozitif etkilerinin olabileceği desteklenmektedir (30).

Sağlıklı farelerde yapılan bir çalışmada, 25 gün süresince 0,5 g/kg açıl-L-karnitin verilmesinin hipokampal alanda nöradrenalin, kortekste serotonin seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Açıl-L-karnitin tedavisi ile birlikte, hipokampal alanda GABA miktarında azalma ve myoinositol miktarında artış gözlenmiştir. Sonuç olarak, açıl-L-karnitin takviyesinin fare beyinde monoamin nörotransmitter seviyelerini değiştirdiği bildirilmiştir (17). Ratlarda yapılan bir çalışmada 50 ve 75 mg/kg/gün açıl-L-karnitin verilmesi anksiyete benzeri davranışların azalttığı belirlenmiştir. Akut olarak 100 mg/kg açıl-L-karnitin verildiğinde ise anksiyojenik etki sağladığı görülmüştür (31).

Açıl-L-karnitin doza bağımlı etkisini inceleyen başka bir çalışmada, farelere akut olarak verilen açıl-L-karnitin (5, 25, 50 ve 100 mg/kg, intraperitoneal) zorunlu yüzmeye testinde hareketsiz kalma süresini doza bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca açıl-L-karnitin (100 mg/kg, intraperitoneal) depresif-benzeri davranışlar ile hipokampus ve prefrontal kortekste BKNF ve nöropeptid VGF'nin aşağı regülasyonunu tersine çevirdiği bulunmuştur (32).

Açıl-L-karnitin depresyon üzerindeki mekanizmasını inceleyen bir çalışmada; farelere 7 gün boyunca açıl-L-karnitin verilmiştir. Çalışmada glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörlerden (GDNF) biri olan artemin düzeyleri incelenmiştir. Majör depresyon durumunda artemin mRNA ve GDNF ekspresyonunun azaldığı bilinmektedir. Çalışma sonucunda açıl-L-karnitin uygulamasının omurilik, hipokampus ve prefrontal kortekste artemin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Açıl-L-karnitin BKNF ve GDNF düzeyleri üzerinde ise modülatör bir etki oluşturmadığı saptanmıştır (33).

İki merkezli yürütülen bir çalışmada, 71 majör depresif bozukluğu olan bireyler ile yaş ve cinsiyet bakımından eşitlenmiş 45 sağlıklı bireyin açıl-L-karnitin düzeyleri incelenmiştir. Açıl-L-karnitin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Açıl-L-karnitin düzeyleri depresyonu olan hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşüktür. Serbest karnitin düzeyleri arasında gruplar arası bir farklılık saptanmamıştır. Majör depresif bozukluğu olan ve ilaç kullanan bireylerde açıl-L-karnitin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanları ile açıl-L-karnitin eksikliği arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Tedaviye dirençli depresyonu olan bireylerde açıl-L-karnitin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (3).

Hemodiyaliz hastalarının yer aldığı başka bir çalışmada, 16 hemodiyaliz hastasına 3 ay boyunca günlük 900 mg L-karnitin veya intravenöz olarak 1000 mg L-karnitin verilmiştir. Tedavi sonrası total karnitin, serbest karnitin, açıl-L-karnitin seviyeleri anlamlı olarak artmıştır. Karnitin takviyesi sonucunda depresyon değerlendirme ölçeği skorlarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (34).

Hepatik ensefalopati tanılı hastalarda karnitin takviyesinin etkinliği incelenmiştir. Hepatik ensefalopati tanılı 67 hasta iki gruba ayrılmıştır. Günde 2 g açıl L-karnitin 33 hastaya, 34 hastaya plasebo verilerek 90 gün boyunca takip edilmiştir.

Tablo 1. Karnitin desteğinin depresyon üzerine etkinliğini inceleyen bazı klinik çalışmalar

Yazar / kaynak	Çalışma Türü	Hastalık	Örneklem	Karnitin Takviyesi	Sonuçlar
Cavallini ve ark. 2004 (39)	Randomize kontrollü	Yaşlanma ile ilişkili depresyon	120 kişi (60-74 yaş)	2 g/gün Açıl-L-karnitin ve Propionil-L-karnitin (6 ay)	Depresyon, melankoli ve yorgunluk ölçeği skorunda iyileşme gözlenmiştir.
Cruciani ve ark. 2004 (40)	Randomize, çift kör plasebo kontrollü	Kanser ile ilişkili depresyon	18 kişi >18 yaş	3 g/gün Açıl L-Karnitin (1 hafta)	Depresyon skorlarında anlamlı ölçüde azalma belirlenmiştir.
Jamilian ve ark. 2017 (41)	Randomize, çift kör plasebo kontrolü	Polikistik over sendromu ile ilişkili mental sağlık	60 kişi (18-40 yaş)	250 mg/gün Açıl L-Karnitin (12 hafta)	Beck Depresyon Ölçeği ve Depresyon Anksiyetesi ve Stres Ölçeği skorlarında anlamlı ölçüde azalma belirlenmiştir.
Zanardi ve ark. 2006 (42)	Randomize, çift kör plasebo kontrolü	Kronik Depresyon Bozukluğu (distimi)	204 kişi (18-60 yaş)	500 mg/gün Açıl-L-karnitin (12 hafta)	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği skorlarında iyileşme gözlenmiştir.
Martinotti ve ark. 2011 (43)	Randomize, çift kör plasebo kontrolü	Alkol Bağımlı Bireyler	64 kişi (18-65 yaş)	3 g/gün Açıl-L-karnitin 1 g/gün Açıl-L-karnitin (90 gün)	Negatiflik ve melankoli ile ilişkili semptomlarda anlamlı ölçüde azalma bulunmuştur.

Müdahale sonrası iki grup arasında fiziksel sağlık, genel sağlık, duygusal rol, mental sağlık, sosyal fonksiyon açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Gruplar arasında izlem yapma testi, durum kaygı envanteri ve beck depresyon envanteri skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Karnitin verilen grupta plazma serbest karnitin, uzun ve kısa zincirli karnitin, total plazma karnitin düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenirken; ALT, AST, bilirubin ve amonyum düzeylerinde ise anlamlı bir azalma görülmüştür (35).

Yapılan başka bir çalışmada bipolar depresyonu olan 40 hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba plasebo diğer gruba 1000–3000 mg açıl-L-karnitin ile birlikte 600–1800 mg α -lipoik asit verilerek 12 hafta takip edilmiştir. Depresyon derecelendirme ölçek skorları değerlendirildiğinde Açıl-L-karnitin/ α -lipoik asit ile plasebo arasında başlangıç noktası ve 12. hafta sonunda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Açıl-L-karnitin/ α -lipoik asit tedavisinin, 12. haftada parieto-okspital kortekste fosfokreatin seviyelerini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (36).

Hemodiyaliz hastalarının yer aldığı başka bir çalışmada yaş bakımında sağlıklı kontrol grubu ile eşleştirilen hemodiyaliz hastalarında; total karnitin, serbest karnitin ve açıl-L-karnitin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Depresyon değerlendirme ölçeği skorları ile serbest karnitin seviyelerinin ilişkili olduğu görülmüştür (37). Şiddetli depresyonu olan HIV-pozitif bireylerde ise monoamin metabolitlerinin (fenilasetat, 4-hidroksi fenil asetat) ve açıl-karnitinlerin (propioni l-karnitin, izobutiril karnitin, izovaleri l-karnitin, 2-metil butiril karnitin) azaldığı ve bu değişikliklerin depresif semptomların şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Farklı hastalıklarda karnitin takviyesinin depresyon üzerine etkinliğini inceleyen bazı klinik çalışmalar Tablo 1’de verilmiştir.

Kesitsel bir çalışmada HIV/AIDS (42 erkek ve 58 kadın) hastalarında serum karnitin seviyesi ile Beck Depresyon Envanteri anketine dayanan depresyon şiddeti arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Hastaların %54’ünde karnitin eksikliği saptanmıştır. Hastaların depresyon puanları ile total

serum karnitin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon bulunmuştur (44).

Randomize kontrollü 12 çalışmanın (11 çalışma açıl-L-karnitin monoterapisi) yer aldığı bir meta analiz çalışmasının sonuçları, karnitin depresyon üzerine olan etkinliğini göstermektedir. Dokuz randomize kontrollü çalışmada (açıl-L-karnitine karşı plasebo ile tedavi edilen) açıl-L-karnitin depresif semptomları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Açıl-L-karnitin ile antidepresanları karşılaştıran üç çalışmada, depresif belirtilerin azaltılmasında açıl-L-karnitin benzer etki gösterdiği belirlenmiştir. Yan etki insidansı değerlendirildiğinde ise, açıl-L-karnitin antidepresanlara göre yan etki insidansının anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Alt grup analizleri yapıldığında ise, açıl-L-karnitin yaşlı erişkinlerde en fazla etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (2).

Sonuç

Yapılan deneysel ve klinik araştırmalarda karnitin antidepresan etki gösterdiği, sinir sisteminde nörotrofik ve nöroprotektif işlevleri olduğu kanıtlanmıştır. L-karnitin antidepresan ilaçlar ile benzer etki gösterdiği ve yan etkilerinin daha düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Depresyon ve depresyon ile ilişkili hastalıkların tedavisinde en uygun fizyolojik yanıtın elde edilmesi için takviye edilecek karnitin dozu ve süresi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Karnitin depresyon üzerine olan etkinliğini daha iyi anlamak için bu konuda daha büyük ölçekli randomize-kontrollü girişimsel araştırmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar A, Masand PS, Pae CU. A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression. *Journal of Psychiatric Research* 2014; 53: 30-7.
2. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Ajnakina O, Carvalho AF, Maggi S. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the

Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 2018; 80(2): 154-59.

3. Nasca C, Bigioa B, Leec FS, Younge SP, Kautzg MM, Albrightd A, et al. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *PNAS* 2018; 115(34): 8627-32.

4. Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate Jr CA. Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depression. *The Journal of clinical psychiatry* 2008; 69(6): 946-958.

5. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43(5): 315-19.

6. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res* 2010; 49(1): 61-75.

7. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. *Neurochem Res.* 2017; 42(6): 1661-75.

8. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F, Trevisan C, Veronese N, Manzato E. Effects of acetyl-l-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30(2): 133-38.

9. Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)* 2016; 21: 1314-29.

10. Ando S, Tadenuma T, Tanaka Y, Fukui F, Kobayashi S, Ohashi Y, et al. Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats. *J Neurosci Res* 2001; 66(2): 266-271.

11. Janiri L, Falcone M, Persico A, E Tempesta. Activity of L-carnitine and L-acetylcarnitine on cholinceptive neocortical neurons of the rat in vivo. *J Neural Transm Gen Sect* 1991; 86(2): 135-146.

12. Robinson BL, Dumas M, Cuevas E, Gu Q, Paule MG, Ali SF, et al. Distinct effects of ketamine and acetyl l-carnitine on the dopamine system in zebrafish. *Neurotoxicology and teratology* 2016; 54:52-60.

13. Wu C, Gopal KV, Moore EJ, Gross GW. Antioxidants L-carnitine and D-methionine modulate neuronal activity through GABAergic inhibition. *Journal of neural transmission* 2014; 121(7): 683-693.

14. Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Shaalan AA. Acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2012; 100(3): 347-360.

15. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkins I, et al. Metabolism of acetyl-L-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *Journal of neurochemistry* 2010; 114(3): 820-831.

16. Onofrij M, Ciccocioppo F, Varanese S, Di Muzio A, Calvani M, Chiechio S, et al. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. *Expert review of neurotherapeutics* 2013;

13(8): 925-936.

17. Smeland OB, Meisingset TW, Borges K, Sonnewald U. Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice. *Neurochemistry international* 2012; 61(1): 100-7.

18. Bavari M, Tabandeh MR, Najafzadeh Varzi H, Bahramzadeh S. Neuroprotective, antiapoptotic and antioxidant effects of l-carnitine against caffeine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cell line. *Drug and chemical toxicology* 2016; 39(2): 157-166.

19. Kanter M, Topcu-Tarladacalisir Y, Parlar S. Antiapoptotic effect of L-carnitine on testicular irradiation in rats. *Journal of molecular histology* 2010; 41(2-3): 121-128.

20. Moretti S, Famularo G, Marcellini S, Boschini A, Santini G, Trinchieri V, et al. L-carnitine reduces lymphocyte apoptosis and oxidant stress in HIV-1-infected subjects treated with zidovudine and didanosine. *Antioxidants and Redox Signaling* 2002; 4(3): 391-403.

21. Post RM. Myriad of implications of acetyl-L-carnitine deficits in depression. *PNAS* 2018; 115(34): 8475-77.

22. Peedicayil J. L-Acetylcarnitine as a histone acetylation modulator in psychiatric disorders. *Psychopharmacology* 2018; 235(11): 3361-62.

23. Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matrisciano F, et al. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110(12): 4804-09.

24. Matrisciano F, Caruso A, Orlando R, Marchiafava M, Bruno V, Battaglia G, et al. Defective group-II metabotropic glutamate receptors in the hippocampus of spontaneously depressed rats. *Neuropharmacology* 2008; 55(4): 525-31.

25. Cuccurazzu B, Bortolotto V, Valente MM, Ubezio F, Koverech A, Canonico PL, et al. Upregulation of mGlu2 receptors via NF-kappaB p65 acetylation is involved in the proneurogenic and antidepressant effects of acetyl-L-carnitine. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(11): 2220-30.

26. Sima AAF, Ristic H, Merry A, Kamijo M, Lattimer SA, Stevens MJ, et al. Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest* 1996; 97(8): 1900-07.

27. Bigini P, Larini S, Pasquali C, Muzio V, Mennini T. Acetyl-L-carnitine shows neuroprotective and neurotrophic activity in primary culture of rat embryo motoneurons. *Neurosci Lett* 2002; 329(3): 334-38.

28. Silva Adaya D, Pérez De La Cruz V, Herrera Mundo MN, Mendoza Macedo K, Villeda Hernández J, Binienda Z, et al. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of l-carnitine. *Journal of neurochemistry* 2008; 105(3): 677-89.

29. Karalija A, Novikova LN, Kingham PJ, Wiberg M,

- Novikov LN. Neuroprotective effects of N-acetyl-cysteine and acetyl-L-carnitine after spinal cord injury in adult rats. *PLoS One* 2012; 7(7): e41086.
30. Ferrari F, Gorini A, Villa RF. Functional proteomics of synaptic plasma membrane ATP-ases of rat hippocampus: Effect of L-acetylcarnitine and relationships with Dementia and Depression pathophysiology. *European Journal of Pharmacology* 2015; 756: 67–74.
31. Levine J, Kaplan Z, Pettegrew JW, McClure RJ, Gershon S, Buriakovsky I, et al. Effect of intraperitoneal acetyl-L-carnitine (ALCAR) on anxiety-like behaviours in rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005; 8(1): 65-74.
32. Wang W, Lu Y, Xue Z, Li Z, Wang C, Zhao X, et al. Rapid-acting Antidepressant-like Effects Of Acetyl-l-carnitine Mediated By PI3K/AKT/BDNF/VGF Signaling Pathway In Mice. *Neuroscience* 2015; 285: 281–91.
33. Mannelli LDC, Vivoli E, Salvicchi A, Schiavone N, Koverech A, Messano M, et al. Antidepressant-like effect of artemin in mice: a mechanism for acetyl-L-carnitine activity on depression. *Psychopharmacology* 2011; 218(2): 347-56.
34. Tashiro K, Kaida Y, Yamagishi S, Tanaka H, Yokoro M, Yano J, et al. L-carnitine Supplementation Improves Self-rating Depression Scale Scores in Uremic Male Patients Undergoing Hemodialysis. *Letters in Drug Design & Discovery* 2017; 14(6): 737-42.
35. Malaguarnera M, Bella R, Vacante M, Giordano M, Malaguarnera G, Gargante MP, et al. Acetyl-l-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011; 46(6): 750–59.
36. Brennan BP, Jensen JE, Hudson JJ, Coit CE, Beaulieu A, Pope Jr HG, et al. A Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-Carnitine and α -Lipoic Acid in the Treatment of Bipolar Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(5): 627–35.
37. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K, Kaida Y, Minami A, Nakayama Y, et al. Carnitine deficiency is associated with late-onset hypogonadism and depression in uremic men with hemodialysis. *Aging Male*, 2014; 17(4): 238–42.
38. Cassol E, Misra V, Morgello S, Kirk GD, Mehta SH, Gabuzda D. Altered monoamine and acylcarnitine metabolites in HIV-positive and HIV-negative subjects with depression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(1): 18–28.
39. Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004; 63(4): 641-6.
40. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: A preliminary analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1033(1): 168-76.
41. Jamilian H, Jamilian M, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Rahimi M, Bahmani F, et al. Oral carnitine supplementation influences mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gynecological Endocrinology* 2017; 33(6): 442-7.
42. Zanardi R, Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl- L -carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(4): 281 -7.
43. Martinotti G, Andreoli S, Reina D, Di Nicola M, Ortolani I, Tedeschi D, et al. Acetyl-l-Carnitine in the treatment of anhedonia, melancholic and negative symptoms in alcohol dependent subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011; 35(4): 953-8.
44. Rezaee H, Khalili H, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S, Khazaeipour Z. Frequency of depression and its correlation with serum carnitine level in HIV/AIDS patients. *Curr HIV Res.* 2013; 11(3): 226-30



Endodontik Doku Mühendisliğinde Nanoteknolojinin Kullanımı

Use of Nanotechnology in Endodontic Tissue Engineering

Güzin Tülü¹, Bulem Üreyen Kaya¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Günümüzde halen çürük, periodontal hastalık, travma, vb. sebeplerle çok sayıda diş kaybedilmektedir. Kaybedilen diş ya da diş dokularının doğal haliyle yerine konulabilmesi ve bu şekilde fonksiyonunu sürdürebilmesi fikri önemlidir. Bir dişin belirli bir dokusunun (mine-dentin-pulpa-sement) ya da çevre dokunun (kemik-periodontal ligament) rejenerasyonu hem yapısal olarak sağlıklı hem de fonksiyonel olacak şekilde sağlanabilmektedir. Günümüzde doku iskelesinin kullanıldığı dental doku rejenerasyonunda, ekilecek olan hücrelerin esas dokuyu taklit edecek şekilde büyümesi için laboratuvarlarda bilgisayar destekli sistemler ile büyüme faktörlerinden zengin 3 boyutlu doku iskeleleri oluşturulur. Daha sonra doku iskelelerinin maturasyonu hayvan dokuları gibi in vivo ya da kanlanma-besin-oksijen desteğinin sağlandığı in vitro koşullarda gerçekleştirilebilir. Son yıllarda nanoteknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte, doku mühendisliğinde kullanılan doku iskeleleri gibi bazı materyallerin nano yapıda sentezlenerek kullanılması ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Farklı yöntemlerle hazırlanan bu iskelelerde hücrelerin tutunması ve çoğalması kolaylaşmaktadır. Bu tip rejeneratif tedavilerin en önemli basamaklarından biri de dezenfeksiyondur. Bu amaçla günümüzde çeşitli antibiyotik patları ya da kalsiyum hidroksit patı kullanılmaktadır. Bu patların dezavantajlarını azaltabilmek ya da tamamen ortadan kaldırmak amacıyla antibiyotik içerikli nanoiskele ya da nanokapsüllenmiş jel şeklindeki materyallerin kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemenin amacı endodontide doku mühendisliği alanındaki nanoteknolojik gelişmeleri ve son yıllarda elde edilen doku iskelelerini incelemektir.

Anahtar kelimeler: Doku Mühendisliği, Nanoteknoloji.

Giriş

Nano, yunanca “nannos” sözcüğünden türemiş olup “cüce” anlamına gelmektedir. Nano ile tanımlanan ifadeler bir fiziksel büyüklüğün bir milyarda birini temsil etmektedir. Bir nanometre; metrenin bir milyarda birine (bir milimetrenin milyonda biri) eşit uzunluk birimidir. Boyutlar nanometre ölçeklerine yaklaşırken malzemenin fiziksel özellikleri kuantum mekaniğinin kontrolüne girer, elektron durumlarının fazı ve enerji spektrumunun kesikli yapısı daha belirgin hale gelir. Nanoteknoloji, materyallerde atom ve molekül düzeyinde ihtiyaca göre düzenlemelere olanak tanıdığından, bilimde devrim niteliğindedir (1).

Abstract

Today, many teeth are still lost due to caries, periodontal disease, trauma, etc. The idea that the lost tooth or tooth tissues can be replaced in its natural state and that it can function in this way is important. Regeneration of a particular tissue (enamel-dentin-pulp-cement) or surrounding tissue (bone-periodontal ligament) can be achieved structurally healthy and functional. Today, in dental tissue regeneration, 3-dimensional tissue scaffolds rich in growth factors are created in laboratories with computer-aided systems so that the cells to be cultivated can be of the desired size and structure to mimic the main tissue. The maturation of tissue scaffolds can then be performed in vivo, such as in animal tissues, or under in vitro conditions where blood-nutrient-oxygen supplementation is provided. In recent years, due to advances in nanotechnology, there are many studies related to the synthesis of some materials used in tissue engineering in nano scale. In these scaffolds prepared by different methods, the attachment and proliferation of the cells become easier. Disinfection is one of the most important steps of this type of regenerative therapies. Various antibiotic pastes or calcium hydroxide paste are used for this purpose. In order to reduce or completely eliminate the disadvantages of these pastes, studies are being carried out on the use of antibiotic-containing nano structure scaffolds or nanoencapsulated gel-shaped materials. The aim of this review is to investigate the nanotechnological developments in tissue engineering in endodontics and tissue scaffolds developed in recent years.

Keywords: Nanotechnology, Tissue Engineering.

Bir yapının nano boyutlara indirilmesi ile olağanüstü özellikler kazanabileceği fikrinin temelleri 1860’lı yıllara dayanmaktadır. Tüm dünya nesnelere giderek daha büyük hale getirmeye çalışırken, James Clerk Maxwell atom ve moleküllerden oluşan submikroskopik makineler (Maxwell’in şeytanları) yapılabileceğini öngörmüştür. Nanoteknoloji terimini 20. yüzyılın başlarında bilime kazandıran kişi ise Prof. Kerie E. Drexler’dir (2, 3). Nobel ödüllü fizikçi Richard Feynman 1959 yılında “Aşağıda Daha Çok Yer Var” başlıklı konuşmasında nanoteknoloji konseptini ayrıntılı olarak ele almıştır. Dişhekimliğine nanoteknoloji kavramı 2000’li yılların başında Robert A. Freitas Jr tarafından ortaya konulmuştur (4).

Nanomateriyalleri belirgin olarak diğerlerinden ayıran 2 temel özellik; yüzey alanının artması ve kuantum etkisinin oluşmasıdır. Örneğin, 30 nm büyüklüğünde bir partikül atomlarının % 5' ini yüzeyinde bulundururken bu oran 10 nm de % 20, 3 nm de % 50'ye çıkmaktadır. Bu nedenle nanopartiküller daha büyük partiküllerle karşılaştırıldığında kitle başına çok daha fazla yüzey alanına sahiptir. Maddenin nanoboyutlara indirgenerek kuantum etkisinin baskın hale gelmesiyle optik, elektrik, manyetik davranışları etkilenebilir. Örneğin nanokristalin nikel, katı çelik kadar serttir (5).

Nanoboyutta materyallerin olağanüstü özellikler kazanmasından yola çıkılarak endodontide hastalığın önlenmesi, teşhisi ve tedavisi alanlarında birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların en önde gelenleri doku mühendisliği, ilaç salınımı ve antibakteriyel etkinliğin artırılmasıyla ilgili olarak karşımıza çıkmaktadır.

Rejeneratif endodontik tedaviler, dişin hasar görmüş pulpa dentin kompleksi ya da kök yapısının yerini almak üzere biyolojik temelli yaklaşımlarla yeni dokular oluşturulması prensibine dayanır. Pulpa dokusunda ve çevre dokularda bulunabilen kök hücrelerin hasarlı dokuların yeniden oluşumunda kullanılabileceği öngörülmektedir.

Doku İskelelerinin Üretiminde Nanoteknolojinin Kullanımı

Dokular ancak hücrelerin birbirleriyle uyumlu çalışmasıyla oluşmaktadır. Bu uyumun sağlanabilmesinde hücre dışı matriks (ECM), üç boyutlu mikroçevrenin oluşabilmesi açısından önemlidir. ECM, hücrelere fiziksel bir destek sağlar, hücre-hücre etkileşimlerini organize eder, hücrelerin yapışması, göçü, çoğalması, farklılaşması ve matris birikimi için çeşitli biyokimyasal ve biyofiziksel uyarıları yerine getirir. Doku iskeleleri tam olarak ECM'in görevlerini yerine getirebilecek bir ortam oluşturmak için hazırlanmaktadır. Ayrıca zamanla gerçek ECM'nin yeniden oluşumuna katkıda bulunurlar. Doku iskelesi üretiminde kullanılacak malzeme; biyouyumlu olmalı, hücre adezyonu ve işlevini artırıcı yüzey özellikleri göstermeli, hücreler kendi ECM'lerini oluşturabildikten sonra rezorbe olabilmeli, parçalanırken toksisite göstermemeli, hücrelerin ve besinlerin geçişini sağlayabilecek yüksek gözeneklilik oranına ve uygun gözenek büyüklüğüne sahip olmalıdır (7).

Doku iskelesi üretim teknikleri;

1. Makro-Mikro Fabrikasyon Teknikleriyle Doku İskelesi Üretimi

Faz ayrımı, gaz köpüklendirme, dondurarak kurutma, çözücü döküm-parçacık uzaklaştırma klasik doku iskelesi üretim teknikleridir. Fakat bu yöntemler iskelelerdeki gözenek boyutunun kontrolü ve gözeneklilik dağılımı, iskele geometrisi ve iskele içinde kanalların oluşturulması açısından yetersiz kalmaktadır. Bu sebeplerle günümüzde doku iskelesi üretiminde bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli imalat (CAD-CAM) teknolojileri kullanılmaya başlanmıştır. Üç boyutlu olarak taranan doku ya da organın görüntüsü bilgisayar ortamına aktarılarak kesitsel görüntüleri çıkarılmaktadır. Doku iskelesi için kullanılacak malzeme

bilgisayardan gelen bilgiler ışığında tabakalar halinde oluşturulur (7).

2. Nanofabrikasyon Teknikleriyle Doku İskelesi Üretimi

Nanofiber iskeleler doğal ECM'ye çok benzer topografik nano yapı gösterirler. Sahip oldukları kontrol edilebilen nanobüyüklerdeki gözenekler sayesinde hücrelerin tutunması, çoğalması, büyümesi, migrasyon yapabilmesi için ideal ortamı oluştururlar. Üretimleri kolaydır ve yüksek porözite ve artmış yüzey alanına sahiptirler. Nanofiber iskele üretimindeki 3 temel teknik; kendiliğinden düzenlenme, faz ayrımı ve elektriksel lif çekim yöntemleridir (8).

Moleküler kendiliğinden birleşme ya da düzenlenme; belli termodinamik koşullar altında, moleküllerin kovalent olmayan bağlar sonucu kendiliğinden yapısal olarak daha düzenli ve kararlı oluşumlar doğurmasıdır. Kendinden birleşik nanofiber destekler, iç gözenek şeklinin kontrol edilmesine izin vermez ve hammaddelerin kullanımında sınırlamaya bağlı olarak zayıf mekanik özelliklere sahip olabilir (8).

Faz ayrımı, nanofibröz iskele üretiminde ilk geliştirilen yöntemdir. Faz ayrımı sürecinde, termal işlem, çözücü sıvılaştırma, porojen süzme ve dondurarak kurutma yoluyla polimer çözeltilerinden çözücü uzaklaştırarak nanofiber yapı oluşturulur. Faz ayrımı yönteminde poli(etilen glikol) (PEG), poli(laktik asit) (PLA), poli(laktik ko-glikolid) (PLGA), ve polikaprolakton (PCL) gibi kopolimerler kullanılabilir. Tekrarlanabilir ve düşük teknik hassasiyete sahip olması, iskele geometrisinin kontrol edilebilir olması avantajlarıdır. Fakat karmaşık aşamalara ihtiyaç duyulduğundan elektrospinning yönteminden daha az kullanılır (8). Wang ve ark. (9) tip 1 kollojen fiber yapıyı taklit edecek şekilde faz ayrımı ve porojen süzme yöntemlerinin kombine kullanılması ile elde ettikleri yüksek derecede poröz yapıya sahip nanofibröz polilaktik asit (NF-PLLA) iskelesinde insan dental pulpa kök hücrelerinin (DPSC) in vivo ve in vitro şartlarda odontojenik diferansiyasyon kapasitesini göstermişlerdir. Yüksek poroziteye sahip ve porları birbiriyle ilişkili poli(L-laktik asit) (PLLA) iskelelerinin makropöröz ve nanofibröz yapılarının insan dental pulpa kök hücrelerinin (DPSC) proliferasyonu ve odontojenik farklılaşması için uygun bir ortam sağladığı bilinmektedir (10). Ancak klinikte defekt büyüklüğünün küçük olması, düzensiz şekilli olması ve tedavi süresinin kısa olması gibi sebeplerle enjekte edilebilen hidrojel, hidroksi apatit (HA) partikülleri ve insan dentin matrixlerinin kullanımını dikkat çekmektedir. Ancak bunların porözitesinin düşük olması, kırılma olmaları, çözümlerinin yetersiz olması gibi sebepler yeni nanofibröz sünger mikroküre şeklindeki doku iskelelerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Kendiliğinden düzenlenme ve faz ayrımı teknikleriyle nanofibröz sünger mikroküreler içerisine biyoçözünebilir ve biyouyumlu Poli(L-laktik asit)-blok-poli(L-lizin) eklenen doku iskelelerinde DPSC'lerin proliferasyonu ve dentin benzeri doku oluşturdukları bildirilmiştir (11).

Elektriksel lif çekim (elektrospinning) yöntemi; basit prosedürü ve gözenek çapının şeklinin ve sayısının kontrol edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle nanofiber iskele yapımında en çok tercih edilen yöntemdir. Elektrostatik

kuvvetler yardımıyla lif çekilmesi esasına dayanır. Bu yöntemde polimer çözeltileri binlerce volt elektrik akımı ile yüklenerek nano seviyede çapa sahip lifler oluşturulabilir. Tipik bir elektrospinning ünitesi yüksek voltajlı güç kaynağı, pompalı bir şırınga, metal iğne ucu ve toplayıcıdan oluşur. Farklı uygulamalar için üniteye çeşitli modifikasyonlar (çift şırınga kullanmak, rotasyon yapan toplayıcı gibi) yapılabilir. Elektrospinning yönteminde öncelikle polimer çözeltisi veya eriği yüksek voltajla yüklenerek bir elektrik akımı oluşturulur. Başlangıçta polimer çözeltisi kapiller uçtaki yüzey gerilimi nedeniyle bir damla gibi durmaktadır. Gerilim yükseldikçe damlaya elektriksel yükler etki etmeye başlar ve bu elektriksel kuvvetler yüzey gerilimini yenecek büyüklüğe ulaştığında yüklü polimer çözeltisi kapiller uçtan topraklanmış levhaya doğru harekete başlar. Polimer jetinin levhaya doğru hareketi sırasında çözücünün buharlaşmasıyla polimer jeti katılaşıp ve topraklanmış levha üzerinde nanoliflerden oluşan tülbent benzeri bir tabaka elde edilir. Li ve ark. (12) elektrospinning ile elde ettikleri PLGA iskelesinin, sahip olduğu hücre adezyonunu ve büyümesini arttıran benzersiz yapısı nedeniyle doku mühendisliğinde kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Yang ve ark. (13) elektrospinning yöntemiyle elde edilmiş PCL/jelatin iskelelere nanohidroksiapatit (nHA) ekleyerek veya eklemeyerek dental pulpa kök hücrelerinin hem in vitro hem de in vivo davranışlarını incelemişlerdir. nHA kombinasyonu içeren iskelelerin spesifik odontojenik genlerin ekspresyonunu arttırdığını ve sonuç olarak iskelelere nHA eklenmesinin DPSC'lerin hem in vitro hem de in vivo olarak odontoblast benzeri fenotip diferansiyasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Guo ve ark. (14) elektrospinning yöntemiyle elde edilmiş PCL fiberlerine florapatit (FA) ekleyerek ya da eklemeyerek DPSC'lerin davranışlarını incelemişlerdir. İlk ekimden sonra kök hücrelerin her iki iskeleye de iyi tutunduğu fakat FA ilave edilmiş PCL iskelelerinde multihücreli toplanma olduğu, 14 gün sonra FA kaplanmış PCL iskeledeki hücre proliferasyonunun sadece PCL'den oluşan iskeleye göre daha yavaş olduğu gözlemlenmiştir. PCL iskelede proliferasyonun hızlı olmasına rağmen multihücreli agregatlar görülmediği, bunun sebebinin "hücreli diferansiyasyon başladığında proliferasyon yavaşlar" prensibi olabileceği bildirilmiştir (15). PCL ve FA içeren iskelede proosteogenik ve odontojenik bazı moleküllerin ekspresyonunun ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinin sadece PCL içeren iskeleye göre arttığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak kemik ve dentin/pulpa rejenerasyonu için FA modifiye PCL iskelesinin çok iyi bir biyomimetik materyal olabileceği ve odontojenik-osteojenik doku mühendisliğinde başarıyla kullanılabilirliği bildirilmiştir (14).

Doku Mühendisliğinde Nanopartikül Kullanımı

Liu ve ark. (16) insan dental pulpa hücrelerindeki enflamasyon ve doku rejenerasyonu cevabına miR-146a/bFGF/PEG-PEI nanopartiküllerinin etkisini araştırmışlardır. miR/146a enflamasyon ve immün hastalıklarla yakından ilişkili olduğu belirlenen yeni keşfedilmiş küçük RNA molekülüdür. Hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz, enflamasyon cevabı ve ekstracellüler matris metabolizması ile ilişkisi

bilinmektedir. Basic fibroblast growth factor (bFGF) hücrenin hayatta kalması, doku rejenerasyonu, yara iyileşmesi, enflamasyon ve immün cevapla ilgili birçok biyolojik olayda görevlidir. Polietilen-glikol-polietilenamin (PEG-PEI) düşük sitotoksikite, hücreli absorpsiyon, sürekli protein salınımı ve yüksek transfeksiyon etkisi nedeniyle gen terapisi için viral olmayan potansiyel taşıyıcı olabilecek bir polimerdir. miR-146a/PEG-PEI nanopartikülleri ve bFGF ile aljinat jel kombine edilmiştir. Elde edilen bu kombinasyonun dental pulpa hücrelerinin enflamasyon ve rejenerasyon cevabını; hücreli proliferasyonu ve odontojenik diferansiyasyonu artırarak geliştirebileceği bildirilmiştir (16).

Bellamy ve ark. (17) transforming growth faktör (TGF)-B1 salınımı yapabilen kitosan nanopartikülleri içeren yeni bir iskele modifiye etmişlerdir. Dentin pulpa rejenerasyonu için en önemli faktörlerden biri olduğu bildirilen TGF süperailisinin kitosan nanopartikülleri ile birlikte uygulanmasının apikal papilla kök hücrelerinin (SCAP) migrasyon ve diferansiyasyonunu artırabileceğini öngörmüşlerdir. TGF-B1 salınımı yapan kitosan nanopartikül içeren iskelelerin endodontik rejenerasyon protokollerinde uygulanabileceği bildirilmiştir.

Shrestha ve ark. (18) biyoaktif molekül salınımı yapan nanopartikül sistem ile dentini muamele ettiklerinde SCAP'ın dentin yüzeyine yapışması, çoğalması ve farklılaşmasındaki artışı incelemişlerdir. Shrestha ve ark. (19) 2015 yılındaki çalışmalarında deksametazon rejeneratif endodontide SCAP için odontojenik stimulan olarak tanımlanmıştır. Yavaş salımlı deksametazon içeren kitosan nanopartikülleri (Dex-CSnpl), hızlı salımlı deksametazon içeren kitosan nanopartikülleri (Dex-CSnpll) ve dex içermeyen kitosan partikülleri ve hiç nanopartikül uygulanmamış sistemler apikal papilladaki kök hücrelere olan etkileri bakımından karşılaştırılmıştır. Son yıkamada sadece NaOCl kullanıldığında nanopartikül kullanılan sistemlere göre daha az SCAP hücresinin dentin yüzeyine yapıştığı ve çoğalmanın daha az olduğu gösterilmiştir. Nanopartikül sistemler ile dentinin muamele edildiği gruplarda SCAP'ın yapışma ve görünürlüğü artmıştır. Dex-CSnpll grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında SCAP lardan en yüksek seviyede dentinsialofosfoprotein ve dentin matrix protein-1 salınımı gerçekleşmiştir. Sonuç olarak rejeneratif endodontik tedavi protokolünde biyoaktif molekül sentezi yapabilen nanopartikül sistemlerin avantajlı olabileceği bildirilmiştir (18).

Antibiyotik İçerikli İskelelerin Kullanımı

Endodontik tedavide başarı için en önemli basamaklarından birisi kök kanalının dezenfeksiyonudur. Özellikle rejeneratif tedavilerde dezenfeksiyonun etkin yapılabilmesi için çeşitli antibiyotik patları kullanılmaktadır. Fakat bu patların dişlerde renklenmeye, servikal kök kırıklarına ve yetersiz pulpa-dentin formasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (20). Patların bu dezavantajlarını azaltabilmek ya da tamamen ortadan kaldırmak amacıyla antibiyotik içerikli nanoiskele ya da nanokapsüllenmiş jel şeklinde kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Bottino ve ark. (21) antibiyotik içerikli iskelelerin rejenerasyona olan etkisini değerlendirmişlerdir. Polidioksan (PDS) polimer solüsyonuna %5 ya da %25 oranında siprofloksasin ya da metronidazol eklemişler ve elektrospinning tekniği ile fiberler elde etmişlerdir. Antimikrobiyal etkinlik *P. gingivalis* ve *E. faecalis* üzerinde değerlendirilmiştir. Siprofloksasin içerikli iskelelerin her iki bakteri biyofilmini de belirgin şekilde inhibe ettiği fakat metronidazol içerikli iskelelerin sadece *P. gingivalis*in büyümesini inhibe ettiği ve sitotoksik etkinin de sadece %25 siprofloksasin içeren iskelede olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak rejeneratif endodontide antibiyotik içerikli elektrospin iskele kullanımının biyolojik olarak güvenli antimikrobiyal ilaç taşıma sistemi olabileceği gösterilmiştir.

Palasuk ve ark. (22) ikili antibiyotik karışım içeren iskelelerin rejeneratif tedavideki yerini araştırmışlardır. Siprofloksasin ve metronidazol ilave edilmiş polimer solüsyonlar ile iskeleler hazırlanmış ve *E. faecalis*, *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* üzerindeki antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Aynı zamanda iskelelerin insan dental pulpa kök hücreleri üzerine sitotoksitesi de değerlendirilmiştir. İkili antibiyotik patı içeren iskelelerin *E. faecalis*, *P. gingivalis* ve *F. nucleatum*un büyümesini inhibe edip antibakteriyel etki gösterdiği gözlenmiştir. İnsan dental pulpa kök hücrelerine sitotoksik etki ya çok az olmuştur ya da hiç olmamıştır. Tüm bu nedenlerden dolayı ikili antibiyotik karışımı içeren iskelelerin rejeneratif tedavi için ikili antibiyotik patına iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir.

Albuquerque ve ark. (23) siprofloksasin içerikli iskelelerin *E. faecalis* biyofilmine etkilerini araştırmışlardır. Antibiyotik içermeyen iskele kontrol grubunu oluştururken, %5 ve %25 ağırlıkta siprofloksasin içeren iskeleler antibakteriyel etki açısından karşılaştırılmıştır. %25 ağırlıkta siprofloksasin içeren iskele %100 bakteriyel eliminasyonu sağlamıştır. %5 ağırlıkta siprofloksasin içeren iskele ve antibiyotik içermeyen iskele arasında da bakteri eliminasyonu açısından anlamlı fark bulunmuştur.

PDS polimer solüsyonun her 1 ml'si ağırlıkça her antibiyotikten (metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin) 25 mg içerecek şekilde elektrospin yöntemi ile hazırlanmış nanoiskelelerin *P. gingivalis* ile enfekte edilmiş dentin biyofilmine etkisi araştırılmış ve polimer iskelelerin total bakteri eliminasyonu sağladığı gösterilmiştir (24). Aynı polimer iskelelerin *A. naeslundii* ile biyofilm oluşturulan örneklerdeki etkinliği değerlendirilmiş ve total bakteri eliminasyonunun sağlanmadığı ancak kontrol örneklerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın gerçekleştiği bildirilmiştir (25).

Sonuç

Nanoboyutta materyaller kullanılarak endodontide doku mühendisliği alanında bir çok yeni çalışma yapılmaktadır. Bu materyallerin oldukça küçük boyutları ile kazandığı üstün özellikler, rejeneratif tedavilerde umut vadetmektedir. Nanoboyutta materyallerin endodontide doku mühendisliği alanındaki potansiyel kullanım alanları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu derlemede makalenin yazarlarından biri olan Güzin Tülü'nün "Gümüş Nanopartikülü İlave Edilmiş Kanal İçi Medikamentlerin Çok Türlü Biyofilm Üzerine Antibakteriyel Etkinliklerinin Karşılaştırılması-ex vivo Çalışma" isimli uzmanlık tezinden yararlanılmıştır.

Kaynaklar

1. Çıracı S. Metrenin Bir Milyarda Birinde Bilim ve Teknoloji. Bilim ve Teknik 2005; (Ağustos-2005 eki): 6-10.
2. Bumb SS, Bhaskar DJ, Punia H. Nanorobots and challenges faced by nanodentistry. Guident 2013; 6(10): 67-9.
3. Aeran H, Kumar V, Uniyal S, Tanwer P. Nanodentistry: Is just a fiction or future. J Oral Biol Craniofac Res 2015; 5(3): 207-11.
4. Freitas RA. Nanodentistry. J Am Dent Assoc 2000; 131(11): 1559-65.
5. Drexler KE. Nanosystems: Molecular machinery, manufacturing and computation. 1st ed. Chichester, UK: Wiley & Sons; 1992. P. 556.
6. Sharma S, Srivastava D, Grover S, Sharma V. Biomaterials in Tooth Tissue Engineering: A Review. J Clin Diagn Res 2014; 8(1): 309-15.
7. Akca Can C, Duran D. Doku Mühendisliği Uygulamalarında Tekstil Materyal Ve Teknolojilerinin Kullanımı. Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi 2009; 3(1): 77-86.
8. Seo SJ, Kim HW, Lee JH. Electrospun Nanofibers Applications in Dentistry. J Nanomater 2016; Article ID: 5931946, 7 pages.
9. Wang J, Liu X, Jin X, Ma H, Hu J, Ni L, Ma PX. The odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells on nanofibrous poly(L-lactic acid) scaffolds in vitro and in vivo. Acta Biomater 2010; 6(10): 3856-63.
10. Wang J, Ma H, Jin X, Hu J, Liu X, Ni L, Ma PX. The effect of scaffold architecture on odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. Biomaterials 2011; 32(31): 7822-30.
11. Kuang R, Zhang Z, Jin X, Hu J, Gupte MJ, Ni L, Ma PX. Nanofibrous spongy microspheres enhance odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. Adv Health Mater 2015 ;4(13): 1993-2000.
12. Li WJ, Laurencin CT, Caterson EJ, Tuan RS, Ko FK. Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering. J Biomed Mater Res 2002; 60(4): 613-21.
13. Yang X, Yang F, Walboomers XF, Bian Z, Fan M, Jansen JA. The performance of dental pulp stem cells on nanofibrous PCL/gelatin/nHA scaffolds. J Biomed Mater Res A 2010; 93(1): 247-57.
14. Guo T, Li Y, Cao G, Zhang Z, Chang S, Czajka-Jakubowska A, Nör JE, Clarkson BH, Liu J. Fluorapatite-modified scaffold on dental pulp stem cell mineralization. J Dent Res 2014; 93(12): 1290-5.
15. Dreesmann L, Mittnacht U, Lietz M, Schlosshauer B. Nerve fibroblast impact on Schwann cell behavior. Eur J Cell Biol 2009; 88(5): 285-300.

16. Liu L, Shu S, Cheung GS, Wei X. Effect of miR-146a/bFGF/PEG-PEI Nanoparticles on Inflammation Response and Tissue Regeneration of Human Dental Pulp Cells. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3892685.
17. Bellamy C, Shrestha S, Torneck C, Kishen A. Effects of a Bioactive Scaffold Containing a Sustained Transforming Growth Factor- β 1-releasing Nanoparticle System on the Migration and Differentiation of Stem Cells from the Apical Papilla. *J Endod* 2016; 42(9): 1385-92.
18. Shrestha S, Torneck CD, Kishen A. Dentin Conditioning with Bioactive Molecule Releasing Nanoparticle System Enhances Adherence, Viability, and Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla. *J Endod* 2016 ; 42(5): 717-23.
19. Shrestha S, Diogenes A, Kishen A. Temporal-controlled dexamethasone releasing chitosan nanoparticle system enhances odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla. *J Endod* 2015; 41: 1253-8.
20. Kaushik SN, Scoffield J, Andukuri A, Alexander GC, Walker T, Kim S, et al. Evaluation of ciprofloxacin and metronidazole encapsulated biomimetic nanomatrix gel on *Enterococcus faecalis* and *Treponema denticola*. *Biomater Res* 2015; 19: 9.
21. Bottino MC, Kamocki K, Yassen GH, Platt JA, Vail MM, Ehrlich Y, Spolnik KJ, Gregory RL. Bioactive nanofibrous scaffolds for regenerative endodontics. *J Dent Res* 2013; 92(11): 963-9.
22. Palasuk J, Kamocki K, Hippenmeyer L, Platt JA, Spolnik KJ, Gregory RL, Bottino MC. Bimix antimicrobial scaffolds for regenerative endodontics. *J Endod* 2014; 40(11): 1879-84.
23. Albuquerque MT, Valera MC, Moreira CS, Bresciani E, de Melo RM, Bottino MC. Effects of ciprofloxacin-containing scaffolds on *enterococcus faecalis* biofilms. *J Endod* 2015; 41(5): 710-4.
24. Albuquerque MT, Evans JD, Gregory RL, Valera MC, Bottino MC. Antibacterial TAP-mimic electrospun polymer scaffold: effects on *P. gingivalis*-infected dentin biofilm. *Clin Oral Investig* 2016; 20(2): 387-93.
25. Albuquerque MT, Ryan SJ, Münchow EA, Kamocka MM, Gregory RL, Valera MC, Bottino MC. Antimicrobial Effects of Novel Triple Antibiotic Paste-Mimic Scaffolds on *Actinomyces naeslundii* Biofilm. *J Endod* 2015; 41(8): 1337-43.



Ozonun Oral Cerrahide Kullanımı: Güncel Yaklaşımlar

Use of Ozone in Oral Surgery: Current Approaches

Ferhat Ayrancı¹, Mehmet Melih Ömezli¹, Damla Torul¹, Kadircan Kahveci¹, Hasan Akpınar¹

¹Ordu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.

Özet

Oksijenin triatomik ve kararsız bir formu olan ozon; ilk defa Birinci Dünya Savaşı'nda gangren yaralarını tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. 1980'li yıllardan sonra kullanımı giderek yaygınlaşan ozon terapi medikal alanda birçok hastalıkta alternatif veya tamamlayıcı tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Günümüzde non-invaziv ve düşük maliyetli bir tedavi seçeneği olan ozon birçok farklı biyoaktif özelliği nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Ozon uygulamaları; gaz, sıvı ve yağ olmak üzere üç farklı formda gerçekleştirilmektedir. Ozon formlarının kullanıldığı alanlar ve etkileri farklılık gösterebilmektedir. Genel olarak ozon terapi; immünoglobülinlerin sentezini ve makrofajların etkinliğini arttırmakta, sekonder oksidan özelliği ile antimikrobiyal etkinlik göstererek immün cevabın düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır. Ozon terapi ayrıca kan bileşenlerine etkisi sayesinde mikrosirkülasyonu arttırmaktadır. Protein sentezine katkı sağlaması ve büyüme faktörlerini artırması ile biyosentez üzerinde pozitif etkileri bulunan ozonun analjezik etkisi de bulunmaktadır. Ozonun medikal alanda kullanıldığında görülen etkileri nedeniyle diş hekimliğinde birçok alanda kullanımı giderek artmıştır. Ağız ortamının bakteri içeriği yönünden zengin olması, oral cerrahi girişimlerinden sonra enflamatuvar yanıtın sık görülmesi ve rejeneratif tedavi protokollerinin yaygınlaşması nedeniyle ozon; oral cerrahi prosedürlerinde tercih edilen yardımcı bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu derlemenin amacı ozon terapinin özellikleri, etki mekanizması ve tıp, diş hekimliği ve özellikle oral cerrahi alanında kullanımını literatür ışığında değerlendirmektir.

Anahtar kelimeler: Ozon, Oral Cerrahi, Non-İnvaziv Tedavi.

Giriş

Ozon; havanın stratosfer tabakasında 1-10 ppm konsantrasyonunda bulunan ve 3 oksijen atomunun kendiliğinden bir araya gelmesi ile oluşan allotropik bir moleküldür (1). Kararsız bir bileşik olan ozon; sıcaklık ve basınçla saf oksijene ayrılma eğilimindedir ve ayrılan oksijen atomu yeni oksijen moleküllerini oluşturur. Yüksek frekanslı bir akım da oksijen molekülünü reaktif monoatomik oksijene çevirebilir. Bu oksijen atomu daha sonra iki oksijen atomlu oksijen molekülü ile birleşerek ozonu oluşturur. Bu reaksiyon zinciri sırasında oluşan aktif oksijen müköz membranlara penetre olarak ozonun antimikrobiyal etkisini ortaya çıkarır (2, 3).

Abstract

Ozone, a triatomic and unstable form of oxygen; first used in World War I to treat gangrene wounds. Since 1980s, ozone therapy has been used as an alternative or complementary treatment for many diseases in the medical field. Today, ozone is a non-invasive and cost-effective treatment option; due to its many different bioactive features. Ozone applications can be performed in three different forms as gas, liquid and oil. Different forms of ozone can apply different areas and has different effects. Ozone therapy in general; increases the synthesis of immunoglobulins and the activity of macrophages, and plays an active role in the regulation of immune response by showing antimicrobial activity with secondary oxidant properties. Ozone also increases the microcirculation due to its effect on blood components. Ozone, which has positive effects on biosynthesis by contributing to protein synthesis and increasing growth factors, also has analgesic effect. Because of the effects of ozone that seen in medical field, the usage of ozone gradually increased in many fields of dentistry. Ozone has become a preferred adjunctive treatment in oral surgery procedures due to the fact that the oral environment is rich in bacterial content, inflammatory response is common after oral surgery and regenerative treatment protocols become widespread. The aim of this review is to evaluate the properties, mechanism of action and use of ozone therapy in medicine, dentistry and especially oral surgery in the light of the literature.

Keywords: Ozone, Oral Surgery, Non-Invasive Treatment.

Ozonun Etki Mekanizması

Ozonun vücuttaki hücreler ve organlara farklı etkileri bulunmaktadır (Tablo 1). İmmünoglobülinlerin sentezini artırıp humoral bağışıklığı aktive eden ozon ayrıca makrofajların fagositoz etkinliğini de artırarak immün sistemi aktive etmektedir, ancak yüksek konsantrasyonda ozon immüno depresiftir. Ozon antienflamatuvar etki gösteren interlökin, lökotrien ve prostaglandinleri arttırarak immün cevabı düzenler (1, 4). Ozonun sekonder oksidan etkisiyle mikrobiyal hücrelerin sitoplazmik membranları zarar görür ve hücre içi elemanların sayısı azalır. Bu özellikleri sayesinde mikrobiyal hücrelere karşı selektif antimikrobiyal etkinlik gösterir. Memelilerde bulunan antioksidan sistemler

DOI: 10.22312/sdusbed.620795
Müracaat tarihi / Received date: 16.09.2019

Kabul tarihi / Accepted date: 31.01.2020

ORCID: FA 0000-0001-7126-5696, MMÖ 0000-0002-6606-6593, DT 0000-0003-2323-606X, KK 0000-0001-8532-3367, HA 0000-0001-5304-3897

Yazışma Adresi / Corresponding: Hasan Akpınar,

Cumhuriyet Mah. Mustafa Kemal Bulvarı No: 254, Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, 52200, Altınordu / Ordu, Türkiye.

Tel: 0 507 794 92 98

Faks: 0452 212 12 89

E-posta / E-mail: hsnakpinar03@gmail.com

nedeniyle ozonun belirtilen etkilerinin insan hücresine zararı bulunmamaktadır (5). Ozonun bakteri proliferasyonunu inhibe etmesinin yanında mantarlara ve protozoalara karşı da etkisi bulunmaktadır.

Tablo 1. Ozonun hücre ve organlar üzerindeki etkisi

Hücre / Organ	Etki
Eritrosit	Dokulara daha kolay oksijen bırakma
Lökosit	İmmün sistemi uyarma
Trombosit	Büyüme faktörlerinin salınması
Endotel	Nitroz oksit salgısının artması
Kemik İliği	Artmış kök hücre aktivasyonu
Diğer Organlar	Antioksidan enzim miktarında artma

Ozon uygulamaları gaz, sıvı ve yağ olmak üzere üç formda gerçekleştirilmektedir. Ozonun bu formlarının bakteriler üzerindeki etkisi farklılık göstermektedir. Ozonlanmış suya gram negatif bakteriler daha hassastır (6-8). Ozonlanmış suyun klorür veya hipoklorit ile karşılaştırıldığında bakterisidal etkinliği daha fazladır ve daha az toksiktir (9). Ozon gazı uygulamalarında sıklıkla ozon jeneratörü kullanılmaktadır ve bu sistem elektromanyetik dalga ile oksijeni ozon haline çevirmektedir (10).

Ozon kan bileşenlerine pozitif etki ederek oksijen metabolizması, hücresel enerji ve mikrosirkülasyonu artırmaktadır. Oksijen metabolizmasını artırması ile hidroksil grupları ile ozon peroksit oluşur. Ozon peroksit; hemoglobin-oksijen/hemoglobin eğrisini sağa kaydırarak oksijeni periferel dokuya bırakır (11, 12). Hücresel antioksidan enzim sistemini ve radikal temizleyicileri aktifleştiren ozon bu özelliği ile iltihabi durumlarda dokuları serbest radikallerinden etkisinden korur. Bununla birlikte solunum yolunda bulunan mukozal hücre membranı oksidasyona duyarlıdır ve ozon solunum sistemini tahriş edebilir. Ayrıca yüksek dozlarda ozon gazı bulunduğu astım tetiklenebildiğinden ozon uygulaması yapılırken sızdırmazlık sağlanmalıdır (13).

Ozonun diğer biyolojik etkileri ise; hücrelerde yapısal hasara neden olan laktat ve ürik asit seviyelerini düşürmesi ile ribozom ve mitokondrileri uyararak protein sentezine katkı sağlamasıdır. Ayrıca analjezik etkinliğe sahip olan ozon özellikle transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) olmak üzere büyüme faktörlerinin salınımını da artırır (6, 14, 15).

Ozon Medikal Alanda Kullanımı

Medikal alanda ozon ilk olarak 1880 yılında Dr. John Harvey Kellogg tarafından kullanılmıştır. Daha sonra Dr. Albert Wolff ozonu 1. Dünya savaşı sırasında gangren yaralarının tedavisinde kullanmıştır (2). Ozon; günümüzde Avrupa'da tıp ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır (16).

İmmünostimulan olan ve antihipoksik etkileri bulunan ozon; oküler, iskemik, ortopedik, hematolojik, nöro-dejeneratif, pulmoner, renal, dermatolojik hastalıklar, yaşa bağlı maküler dejenerasyonda ve diyabetik, atrofik ve iskemik orijinli kronik yaraların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (6).

Ozonun bu özelliklerinin yanında toksik bir gaz olması ozona

bağlı intoksikasyonların görülebilmesine yol açmaktadır. Üst solunum yolları tahrişi, kusma, baş ağrısı ve nadir olmakla birlikte felç ozonun bildirilen yan etkileri arasındadır (17, 18). Bunların yanında ozonun, hamilelik, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz defekti bulunması, şiddetli anemi varlığı, hipertiroidizm, ozon alerjisi, myastenia gravis, myokard enfeksiyonu ve alkol intoksikasyonu gibi durumlarda kullanılması da kontrendikedir (19).

Ozonun Diş Hekimliğinde Kullanımı

Ağız ortamı bakteri içeriği yönünden zengindir. Ozon terapisiyle bakteri proliferasyonu inhibe edilebilmektedir (5, 8). Bu özelliği sayesinde ozon; dental problemlerin birçoğunun tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo 2). S. mutansın neden olduğu başlangıç çürükleri ozon kullanımı ile ağrısız ve anestezişiz olarak durdurulabilmektedir. Ozon subgingival dokularda bulunan anaerobik bakteriler üzerinde de bölgedeki oksijeni artırarak toksik etki göstermektedir (8).

Tablo 2. Diş hekimliğinde ozon terapi uygulama alanları

Uzmanlık Dalı	Kullanım Alanı
Endodonti	• Kök kanal dezenfeksiyonu (6) • Periodontal cep irigasyonu (5)
Periodontoloji	• Herpetik gingivostomatit (9) • Halitozis (15)
Pedodonti	• Avülse dişlerin irigasyonu (26) • Hassasiyet tedavisi (5)
Restoratif diş tedavisi	• Beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonu, beyazlatma tedavisi, kavite dezenfeksiyonu, fissür çürüklerin tedavisi (6)
Protetik diş tedavisi	• Hareketli protezlerin temizliği (7) • Braket uygulaması öncesi yüzey temizliği (61)
Ortodonti	• Ortodontik tedavide gingival sağlığın iyileştirilmesi (62)

Oral cerrahi prosedürlerinden sonra sekonder enfeksiyon sık gözlenen bir durumdur. Ozon terapisi; büyüme faktörlerini artırır, genel olarak yara iyileşmesinde etkili olan enflamatuvar süreçleri pozitif yönde etkiler ve aynı zamanda rejenerasyon hızını da artırarak iyileşmeyi hızlandırır. Böylece enfeksiyon riski de azaltılmış olur (20-22).

Ozonun antimikrobiyal etkinliği düşünülerek hem çürük hem de periodontal hastalıkların primer etkeni olan mikrobiyal dental plağa etkisi araştırılmıştır. Ozon terapisi mikroorganizmalarda sayı ve tür olarak azalmayı sağlasa da tam anlamıyla başarı sağlayamamıştır (5, 23). McKenna ve arkadaşları (24) yaptıkları çalışmada ozon terapisinin S. mutans dahil olmak üzere bazı türlere karşı olan etkinliğinin tartışmalı olduğu sonucuna ulaşmıştır. Ayrıca Pietrocola ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada da ozonun altın standart olarak kabul edilen klorheksidine göre başarısız olduğu bulunmuştur. Hikal ve arkadaşlarının (25) yaptığı başka bir çalışmada antimikrobiyal özelliğinden dolayı dental ünit sularında mikroorganizma üremesini engellemek için ozon kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Her ne kadar ozonun toksik özellikleri bulunsun da ozonun sıvı formu;

diş hekimliğinde sık kullanılan klorheksidin ve sodyum hipokloritten daha az toksiktir. Buna ek olarak kötü tat, renklenme gibi yan etkileri de bulunmamaktadır (18).

Ozonun Oral Cerrahide Kullanımı

Ozon terapisi hemostazı artırması, bakteriyel büyümeyi inhibe

etmesi, oksijenlenmeyi ve büyüme faktörlerini artırması gibi özellikleri nedeniyle oral cerrahide birçok farklı alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3) (26).

3. molar cerrahisi sonrası ağrı, şişlik ve trismus hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen sorunlardır. Ayrıca işlem

Tablo 3. Oral cerrahide ozon terapi uygulanan çalışmalar

Yazar / Yıl	Konu	Dizayn	Form	Etki Mekanizması	Sonuç
Agrillo ve ark. /2007 (50)	Diş çekimi yapılacak bifosfonat kullanan hastalarda ozon kullanımı	Klinik	Gaz	Antioksidan sistemi aktifleştirmesi ve anjiogenezisi uyarması	Nekroz oluşumunu engellemek için ozon uygulaması faydalıdır.
El Hadary ve ark. /2011 (9)	Siklosporin kullanımında ozonun osseointegrasyona etkisi	Deneyisel	Yağ	Matür kemik formasyonunu hızlandırması	Kemik densitesini ve kalitesini artırır.
Ripamonti ve ark. /2012 (49)	İlaça bağlı osteonekrozun tedavisinde ozon kullanımı	Klinik	Gaz	Antioksidan etkisi ve yara iyileşmesini hızlandırması	İlaça bağlı osteonekroz tedavisinde ozon uygulaması başarıyı artırır.
Kazancıoğlu ve ark. /2013 (34)	Kemik iyileşmesinde ozonun lazer ile karşılaştırılması	Deneyisel	Gaz	Osteoblastik aktiviteyi artırması	Ozon lazere göre daha başarılı bulunmuştur.
McKenna ve ark. /2013 (24)	Periimplant mukozitiste ozon kullanımı	Klinik	Gaz	Subgingival dokularda enflamatuvar sitokinleri etkilemesi	Mukozitisi önlemede ozon terapi uygulanabilir.
Fraschino ve ark. /2013 (38)	Ozonun hiperglisemik durumlarda kemik iyileşmesine etkisi	Deneyisel	Sıvı	Reaktif oksijen ürünlerinin osteoklast aktivitesini artırması	Damarlanmayı arttırsa da trabeküler kemik oluşumunu stimüle edememiştir.
Özdemir ve ark. /2013 (22)	Otojen greftlerin iyileşmesinde ozonun etkisi	Deneyisel	Gaz	Osteoblastik aktiviteyi artırması	Otojen greft uygulamalarında ozon kullanılarak yeni kemik alanı artırılabilir.
Kazancıoğlu ve ark. /2014 (26)	Ozonun 3. molar cerrahisi sonrası yaşam kalitesine etkisi	Klinik	Gaz	Ağrı iletimini azaltarak etki göstermesi	Ağrıyı ve analjezik kullanımını azaltmaktadır.
Erdemci ve ark. /2014 (35)	Diş çekimi sonrası kemik iyileşmesinde sistemik / topikal ozon kullanımı	Deneyisel	Gaz	Kanlanmayı arttırması ve yara iyileşmesini hızlandırması	Uzun dönem sistemik ozon daha başarılıdır.
Batinjan ve ark. /2014 (20)	Osteoradyonekroz oluşumunu engellemek için ozon kullanımı	Vaka Raporu	Gaz	Kemik iyileşme mekanizmasını hızlandırması	Osteoradyonekroz riski olan diş çekimlerinde ozon uygulaması faydalıdır.
Alan ve ark. /2015 (21)	Kemik iyileşmesinde ozonun lazer ile karşılaştırılması	Deneyisel	Gaz	Osteoblastik aktiviteyi artırması	Uzun süreli uygulamada ozon daha başarılı bulunmuştur.
Kazancıoğlu ve ark. /2015 (56)	Liken planus tedavisinde lazer ile ozonun karşılaştırılması	Klinik	Gaz	Yara iyileşmesini hızlandırması	Ozon terapi; liken planus tedavisinde başarılı şekilde uygulanabilir.
Al-Omiri ve ark. /2015 (13)	Rekürrent aftöz stomatit tedavisinde ozon kullanımı	Klinik	Gaz	Kanlanmayı ve immün cevabı artırması ve güçlü oksidan olması	Ağrının azalmasına ve ülser boyutlarının küçülmesine katkı sağlar.
Eroğlu ve ark. /2015 (3)	Gingival yara iyileşmesinde ozon kullanımı	Deneyisel	Gaz	Büyüme faktörlerini artırması	Erken yara iyileşmesini hızlandırabilir.
Sivalingam ve ark. /2016 (18)	Ozonun 3.molar cerrahisi sonrası yaşam kalitesine etkisi	Klinik	Yağ	Ozonun antienflamatuvar etkinlik göstermesi	Ağrı, şişlik ve analjezik ihtiyacını azaltarak yaşam kalitesini artırır.
Ahmedi ve ark. /2016 (30)	Ozonun alveolit gelişimine etkisi	Klinik	Gaz	Enflamasyonu azaltıp, kanlanmayı arttırması	Alveolit tablosunu azaltmaktadır.
Bayer ve ark. /2016 (52)	Oral mukozitiste lazer ve ozonun karşılaştırılması	Deneyisel	Gaz	Enflamasyonu azaltması ve yara iyileşmesini hızlandırması	Ozon terapisinin etkinliği daha düşük bulunmuştur.
Karaca ve ark. /2017 (60)	İmmediat yüklemde lazer ile ozonun karşılaştırılması	Klinik	Gaz	Kemik iyileşmesine katkı sağlaması	İmmediat yüklemde uzun süreli ozon kullanımı daha faydalıdır.
Çelakıl ve ark. /2017 (14)	Temporomandibular eklem disfonksiyonunda ozonun oklüzal splintle karşılaştırılması	Klinik	Gaz	Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.	Oklüzal splint eklem rahatsızlığının tedavisinde daha etkindir.

Çelakıl ve ark. /2017 (11)	Çiğneme kası ağrılarının tedavisinde ozon kullanımı	Klinik	Gaz	Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.	Ağrı parametrelerinde başarılı olsa da çene hareketlerinde fark gözlenmedi
Yücesoy ve ark. /2017 (41)	Mental sinir yaralanmalarında lazer ve ozonun kullanılması	Deneyysel	Gaz	Beyin kaynaklı nörotrofik faktörü artırarak rejenarasyonu hızlandırması	Ozon sinir hasarının tamirine pozitif katkı sağlamaktadır.
Pietrocola ve ark. /2018 (5)	Ozon yağının antibakteriyel etkinliği	Klinik	Yağ	Oksidatif gücü nedeniyle anti-bakteriyel etkinlik göstermesi	Ozonun antibakteriyel etkinliği sınırlıdır.
Amin /2018 (43)	İmmünesupresif ratlarda kandidanın önlenmesinde ozon kullanımı	Deneyysel	Gaz	Antifungal olması ve immün sistemi aktifleştirmesi	İmmünesupresif hastalarda ozon kullanımı ile kandida lezyonları daha hafif seyreder.
İşler ve ark. /2018 (8)	Periimplantitis tedavisinde ozon kullanımı	Klinik	Gaz	Antiinflamatuvar ve antioksidan etkinlik göstermesi	İmplant yüzey detoksifikasyonunda saline göre daha başarılıdır.
Mostafa ve ark. /2018 (15)	Liken planus tedavisinde ozon ve steroidin karşılaştırılması	Klinik	Gaz	Protein sentezini uyararak hücre iyileşmesini hızlandırması	Ozon ve steroid liken planus tedavisinde başarılı şekilde kullanılabilir.
AlZarea /2019 (55)	Travmatik ülserin tedavisinde ozon kullanımı	Klinik	Gaz	Enflamatuvar süreci ve immün sistemi aktifleştirmesi	Ozon terapi ağrı seviyesini azaltmakta ve iyileşme süresini kısaltmaktadır.

sonrası prostaglandin, histamin, serotonin ve bradikinin gibi mediatörlerde artış gözlenmektedir. Bu artan mediatörlerden bazıları ağrı etkenidir ve oluşan ağrı analjeziklerle kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır (27). Ancak yan etkileri bulunması ve istenen analjezik etkinin sağlanamaması nedeniyle alternatif tedaviler araştırılmaktadır. Sivalingam ve arkadaşları (18) 3. molar cerrahisi sonrası ozon uygulanan hastalarla antibiyotik verilen hastaları karşılaştırmış ve ozon terapisinin antibiyotik yerine uygulanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı konuda Kazancıoğlu ve arkadaşlarının (26) yaptığı başka bir klinik çalışmada ise şişlik ve ağız açıklığı parametrelerinde ozonun bir üstünlüğü bulunmadığını belirlemişlerdir. Ozon ağrı üzerinde başarılı bulunsada da şu ana kadar elde edilen verilere dayanarak, ozonun ağrı sinyalinin merkezi sinir sistemine iletilmesinin engellenmesi hangi mekanizma ile yaptığı bilinmemektedir (26).

Oral cerrahideki sıklıkla karşılaşılan sorunlardan biri de alveolittir. Etiyolojisinde rol oynayan faktörler; kötü oral hijyen, A. viscosus ve S. mutans gibi oral bakteriler, lokal enfeksiyon kaynağı oluşturan periodontal hastalık ve perikoronit tablosu, travmatik diş çekimi, yara bölgesinin travmatize edilerek oluşan pıhtı formasyonunun bozulması, oral kontraseptif ilaç kullanımı, sigara ve alkol tüketimidir (28, 29). Alveolit klinik belirtileri halitosis, nekroz, kötü ağız kokusu ve yaygın ağrıdır. Fibrinolizis aktivitesi olan pirojenik bakterilerin artmasıyla alveolit gelişme riski artmaktadır. Ahmedî ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada ozon terapinin; antimikrobiyal etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.

Oral cerrahide; atrofi, konjenital defekt, tümör eksizyonu ve travma nedeniyle kemik kaybı oluşmaktadır. Bu alanlara kemik grefti uygulayarak yeni kemik oluşumu sağlanmaktadır. Osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik özellikleri nedeniyle altın standart olarak otojen greft uygulanmaktadır (22, 31). Otojen greftlerdeki iyileşmeyi hızlandırmak için Özdemir ve arkadaşlarının (22) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada; ozon terapinin bu amaçla kullanılabilceği gösterilmiştir. Her ne kadar otojen greft altın standart olsa

da miktar olarak kısıtlı kalması ve cerrahi süresinin uzaması nedeniyle alternatifler üzerinde çalışılmaktadır. Kemik yapımını hızlandırmak için fibrin membran, bifosfonat, ultrason, hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmaktadır (32). Biyostimülasyon etkisi ile ozon son yıllarda oral cerrahide kullanılmaktadır. Ozon, osteoblast farklılaşmasını uyarmakta, hasarlı bölgedeki kanlanmayı arttırmaktadır (33). Ayrıca kollajen organizasyonu artırarak adenozin trifosfat seviyelerini yükseltir. Oksijen hücre farklılaşmasını stimüle ederek anjiogenezis sağlamasıyla doku tamirinde önemli rol oynamaktadır (22). Kazancıoğlu ve arkadaşlarının (34) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ozon yeni kemik formasyonu oluşturmada daha başarılı bulunmuştur. Ancak Alan ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada 4. haftanın sonunda yeni kemik yapımında anlamlı bir fark bulunmayıp lazer grubunda osteokalsin (+) hücreler daha fazla bulunmuştur. 8. hafta sonunda ise yeni kemik yapımında lazer daha başarılı iken ozon grubunda osteokalsin (+) hücreler daha fazla bulunmuştur (21). Erdemci ve arkadaşlarının (35) yaptığı çalışmada ise ozon terapisinin spesifik olarak diş çekimi sonrası kemik iyileşmesine etkisi araştırılmıştır. Topikal ve sistemik ozon terapileri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kısa süreli uygulamada fark bulunamazken uzun süreli uygulamada sistemik ozon daha fazla olmak üzere ozon terapisi gruplarında anlamlı fark bulunmuştur (35). Preoperatif topikal uygulamanın daha başarısız olmasının nedeni; oluşan pıhtı formasyonunun ozonun alveole ulaşmasını engellemesine bağlı olduğu düşünülmektedir (35).

Cerrahi ve periodontal tedavilerde yumuşak doku yetersizliği olduğu durumlarda; serbest dişeti grefti, laterale kaydırılan flep gibi tedaviler uygulanmaktadır. Travmalara maruz kalan ve mikroorganizma bakımından yoğun olan ağız ortamında; sekonder yaraların enfekte olmadan hızlı iyileşebilmesi için klorheksidin ve povidon iyodin gibi antimikrobiyal ajanlar uygulanmaktadır (36, 37). Alternatif tedavi seçeneği olarak ozonun kullanıldığı Eroğlu ve arkadaşlarının (3) çalışmasında sekonder yara iyileşmesinde ozonun etkinliği araştırılmış

ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile TGF- β seviyelerine bakılmıştır. Kollajen lif oluşumu, epitel oluşumu, enflamasyon ve TGF- β düzeyleri açısından fark bulunamamış sadece VEGF ozon grubunda daha fazla bulunmuştur (3).

Diyabet; kemik oluşumunu ve remodelasyonu etkileyen önemli bir hastalıktır. Ozonun hiperglisemik durumlarda kullanıldığında kemik metabolizmasının nasıl etkileneceğine dair Frascino ve arkadaşlarının (38) yaptığı çalışmada ozon ile saf su karşılaştırılmış ancak anlamlı fark bulunamamıştır.

Dental implant uygulamaları, 3. molar cerrahisi, anestezi enjeksiyonu, ortognatik cerrahi veya travma sonrası inferior alveolar sinir hasarı meydana gelmektedir. Sagittal split osteotomisi yapılan hastaların çoğunda sinir hasarı meydana gelmektedir (39, 40). Tam veya kısmi kesilme, sıkışma, uzama veya iskemi gibi durumlar oluşabilmektedir. Akupunktur, sinir stimülasyonu ve kriyoterapinin yanı sıra son yıllarda ozon bu alanda kullanılmaktadır. Yücesoy ve arkadaşları (41) hasardan sonra ozonla tedavi edilen hastalarda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Büyük bir bölümünü 'Human Immunodeficiency Virus' pozitif hastaların oluşturduğu immünsupresif durumlarda kandida enfeksiyonları ile daha sık karşılaşmaktadır. Mukokutanöz lezyonları bulunan, fagositoz defekti ve T hücre bozukluğu olan hastalarda klinik tablo daha ağır seyretmektedir (42, 43). Oral flora da immünsupresif durumlardan sıklıkla etkilendiği için kandida enfeksiyonları ağız bölgesinde sık görülmektedir. Oral kandida için ayrıca kötü oral hijyen, uzun süreli antibiyotik kullanımı, hiposalivasyon, diyabet gibi risk faktörleri bulunmaktadır (42). Amin (43) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ozonun kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. İmmünsupresif hastalarda yumuşak dokularda patolojik durumlar olduğu gibi kemik metabolizması da etkilenmektedir. İmmünsupresif durumdaki hastaların sıklıkla kullandığı siklosporin; kemikler üzerinde antianabolik etkinlik göstermekle birlikte turnover artırarak kemik kaybına neden olabilir (9). Rezorbsiyonun kemik yapımından fazla olması nedeniyle kemik fraktürleri de oluşabilmektedir. Siklosporinin kemikler üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla El Hadary ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada ozon yağı kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Radyoterapi sonrası görülen önemli komplikasyonlardan biri osteoradyonekrozdur. Radyasyon nedeniyle kemik; asellüler, avasküler ve hipoksik bir hal almaktadır. Mevcut literatürde bu durumun nekroza sebep olduğu bilinmektedir (44). Yeni çalışmalarda ise, radyasyona bağlı fibrozisin kemik hasarına sebep olduğu ve bu hasarın akut enflamasyona, serbest radikallerin oluşmasına ve çeşitli büyüme faktörleriyle beraber fibroblastların kronik aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (45). Batmjan ve arkadaşları (20), skuamöz hücreli karsinom nedeniyle 7 ay önce baş boyun bölgesinden radyoterapi alan hastaya ozon terapi uygulayarak diş çekimlerini gerçekleştirmişlerdir. Yapılan takip sonucu herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Oral kavitedeki enfeksiyonlarla genellikle minör cerrahi ve antibiyotik tedavisi ile baş edilebilse de osteomyelit gibi tablolarda daha kapsamlı yaklaşım gerekmektedir (46).

Etkene bağlı olarak kemikte nekroz gelişen diğer tablo ise ilaca bağlı kemik nekrozlarıdır (47). Özellikle kanser hastalarında kullanılan ilaçlardan biri olan bifosfonatlar; nekroza neden olabilmektedir. Kemik remodelasyonunu olumsuz yönde etkileyen bifosfonat kullanımı; diş çekimi, travma, invaziv dental işlemlerden sonra osteonekroza neden olmaktadır (48). Ripamonti ve arkadaşları (49) ilaca bağlı osteonekroz bulunan hastalara ozon terapisi uygulandıktan sonra lezyonları rezeke etmiş ve 18 ay sonunda rekürrens görülmediğini bildirmişlerdir. Agrillo ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada ise osteonekrozların cerrahi debridmanından 1 hafta önce ve 1 hafta sonra olmak üzere ozon terapisi uygulanmış ve komplikasyon oluşmadığını bildirmişlerdir.

Oral mukozitis hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sorundur. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası görülebilen lezyonlar aynı zamanda uzun süreli hospitalizasyon sonrası fırsatçı mikroorganizmalar tarafından da oluşabilir (51). Lazer ve ozon; benzer etkiler göstermesi nedeniyle çalışmalarda sıklıkla karşılaştırılmaktadır. Bayer ve arkadaşlarının (52) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada platelet kaynaklı büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörü değerlerinde lazer grubunda daha fazla artış gözlenmiştir. Bu parametreler mukozitis tedavisinde lazerin daha etkin olduğunu göstermektedir. Rekürrent aftöz stomatit (RAS) de oral mukozada sık görülen eritemli sınırları olan tekrarlayan, tek veya multiple görülebilen, ağrılı, yuvarlak veya oval ülserlerle karakterize lezyonlardır (53). Al-Omiri ve arkadaşları (13) yaptıkları çalışmada RAS lezyonlarına ozon terapisi uygulamış ve klinik olarak iyileşme sağlamışlardır.

Ülserlerin gelişiminde rol oynayan bir diğer faktör ise travmadır. Genellikle protez kullanıma bağlı vestibüler sulkusta görülen lezyonlar; protez kenar uyumlaması, protez kullanımına ara verilmesi, oral hijyen eğitimi ve lazer ile tedavi edilmektedir. Aynı zamanda topikal ajanlar ve gargaralar da uygulanmaktadır (54). Alzarea (55) yaptığı çalışmada ozon terapisinin dental protez kaynaklı ülserlerde kullanılabileceğini belirtmiştir.

Oral mukozada görülen bir başka patoloji de liken planustur. Toplumun % 2'ye yakınında görülen mukokutanöz bir rahatsızlıktır. Oral bulguların görüldüğü hastalarda genellikle cilt lezyonları da görülmektedir. Rutin olarak sistemik ve topikal steroidlerle tedavi edilmektedir. Ancak steroid sonrası kandida gelişmesi ve görülen yan etkiler nedeniyle ozon terapisi ve lazer uygulamaları gündeme gelmiştir. Kazancıoğlu ve Erisen (56) yaptıkları çalışmada lazer, ozon ve steroid karşılaştırılmış ve lazer liken planus tedavisinde en az başarı sağlayan grup olmuştur. Ozon ve steroid benzer iyileşme sağlamıştır (56, 57). Mostafa ve Zakaria (15) yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmiş ve ozon ile steroidin kombine kullanımının en başarılı tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir.

Periimplantitis oral cerrahideki önemli sorunlardan biridir. Periimplantitis tedavisinde implant yüzeyini dezenfekte etmek için çok çeşitli yöntemler uygulansa da kesin bir sonuç elde edilememiştir (58). Ozon antimikrobiyal etkinliği ve özellikle anaerob bakterilere karşı olan başarısı nedeniyle periimplantitis

tedavisinde de uygulanmıştır. İşler ve arkadaşları (8) yaptığı çalışmada hem klinik verilere hem de radyografik ölçümlere bakıldığında başarılı sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir (8). McKenna ve arkadaşları (24) yaptıkları çalışmada periimplant mukozitiste ozon terapi uygulamış ve kanama indeksi, gingival indeks ve plak indeksini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak ozon terapisinin periimplant mukozitis tedavisinde başarıyla uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada sağlıklı gingival dokuların oluşturulmasında en efektif sonuç ozon/hidrojen peroksit kombinasyonu ile elde edilmiştir.

İmplant uygulamalarında bir diğer önemli konu ise immedat yükleme prosedürleridir. Kemik iyileşmesi sürecinde geçici bir protetik tedavi ile hastanın dişsiz kalması önlenmektedir. Son yıllarda kemik iyileşmesini hızlandırmak için ozon, lazer ve ultrason araştırılmaktadır. Lazerin osteoblast proliferasyonu sağlaması, kollajen sentezini artırması gibi biyostimüle edici özellikleri bilinmektedir (59). Ozonun da noninvaziv biyostimülasyon yapan bir ajan olduğu bilinmektedir (22). Karaca ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmada lazer ve uzun süreli ozon kullanımının benzer düzeyde başarı sağladığı belirlenmiştir.

Temporomandibular eklem ve ilişkili yapılara bağlı hastalıklar giderek artmaktadır (14). Temporomandibular eklem disfonksiyonunda (TMD); eklem sesi, ağrı ve hareket kısıtlılığı görülmektedir. Rutin tedavi prosedürleri; hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, fizik tedavi, invaziv (cerrahi vb) ve noninvaziv (eklem içi enjeksiyon, artrosentez, okluzal splint vb) işlemler olsa da son yıllarda lazer, transkutanöz elektrik stimülasyonu ve ozon da uygulanabilmektedir. Çelakıl ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada ozonun TMD'nin ağrı semptomlarında azalma sağladığı görülmüş; ancak mandibular hareketlerde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.

Sonuç

Oral cerrahi prosedürlerinde ozon kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle ozonun etki mekanizmasının iyi bilinmesi, ve literatürde bildirilen ozon uygulamalarının sonuçları göz önünde bulundurularak uygun endikasyonlarda kullanılması yapılan tedavinin etkinliği ve prognoz açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Boztaş G, Ömürlü H. Restoratif diş hekimliğinde ozon tedavileri. *J Dent Fac Atatürk Uni* 2014; 24(3).
2. Özler M, Öter Ş, Korkmaz A. Ozon gazının tıbbi amaçlı kullanılması. *TAF Prev Med Bull.* 2009; 8(1).
3. Eroglu ZT, Kurtis B, Altug HA, Sahin S, Tuter G, Baris E. Effect of topical ozonotherapy on gingival wound healing in pigs: histological and immuno-histochemical analysis. *J Appl Oral Sci.* 2019; 27.
4. Seidler V, Linetskiy I, Hubálková H, Stankova H, Smucler R, Mazánek J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Med Rep.* 2008; 109(1): 5-13.

5. Pietrocola G, Ceci M, Preda F, Poggio C, Colombo M. Evaluation of the antibacterial activity of a new ozonized olive oil against oral and periodontal pathogens. *J Clin Exp Dent.* 2018; 10(11): e1103.
6. Seydanur Dengizek E, Serkan D, Abubekir E, Aysun Bay K, Onder O, Arife C. Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *J Appl Oral Sci.* 2019; 27: e20180108.
7. Arita M, Nagayoshi M, Fukuizumi T, Okinaga T, Masumi S, Morikawa M, et al. Microbicidal efficacy of ozonated water against *Candida albicans* adhering to acrylic denture plates. *Oral Microbiol Immunol.* 2005; 20(4): 206-10.
8. Isler SC, Unsal B, Soysal F, Ozcan G, Peker E, Karaca IR. The effects of ozone therapy as an adjunct to the surgical treatment of peri-implantitis. *J Periodontal Implant Sci.* 2018; 48(3): 136-51.
9. El Hadary AA, Yassin HH, Mekhemer ST, Holmes JC, Grootveld M. Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of cyclosporin a: an in vivo study. *J Oral Implantol.* 2011; 37(2): 247-57.
10. Braslavsky SE, Rubin MB. The history of ozone. Part VIII. Photochemical formation of ozone. *Photochemical & photobiological sciences : Photochem. Photobiol. Sci.* 2011; 10(10): 1515-20.
11. Celakil T, Muric A, Gokcen Roehlig B, Evlioglu G, Keskin H. Effect of high-frequency bio-oxidative ozone therapy for masticatory muscle pain: a double-blind randomised clinical trial. *J Oral Rehabil.* 2017; 44(6): 442-51.
12. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent.* 2008; 36(2): 104-16.
13. Al-Omiri MK, Alhijawi M, AlZarea BK, Ra'ed S, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Sci Rep.* 2016; 6: 27772.
14. Celakil T, Muric A, Gökçen Roehlig B, Evlioglu G. Management of pain in Tmd patients: Bio-oxidative ozone therapy versus occlusal splints. *Cranio.* 2019; 37(2): 85-93.
15. Mostafa B, Zakaria M. Evaluation of Combined Topical Ozone and Steroid Therapy in Management of Oral Lichen Planus. *Maced J Med Sci.* 2018; 6(5): 879-84.
16. Yazar H, Peker E, Karaca Ir. Ozon tedavisi ve diş hekimliğindeki kullanım alanları. *J Dent Fac Atatürk Uni.* 2015; 25(1).
17. Mohammadi Z, Shalavi S, Soltani MK, Asgary S. A review of the properties and applications of ozone in endodontics: an update. *Iran Endod J.* 2013; 8(2): 40.
18. Sivalingam VP, Panneerselvam E, Raja KV, Gopi G. Does topical ozone therapy improve patient comfort after surgical removal of impacted mandibular third molar? A randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75(1): 51. e1-e9.

19. Reddy S, Reddy N, Dinapadu S, Reddy M, Pasari S. Role of ozone therapy in minimal intervention dentistry and endodontics-a review. *J Int Oral Health*. 2013; 5(3): 102.
20. Batinjan G, Zore IF, Vuletić M, Rupić I. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. *Saudi Med J*. 2014; 35(10): 1260.
21. Alan H, Vardi N, Özgür C, Hüseyin A, Yolcu Ü, Dogan DO. Comparison of the effects of low-level laser therapy and ozone therapy on bone healing. *J Craniofac Surg*. 2015; 26(5): e396-e400.
22. Ozdemir H, Toker H, Balci H, Ozer H. Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *J Periodontal Res*. . 2013; 48(6): 722-6.
23. Polydorou O, Halili A, Wittmer A, Pelz K, Hahn P. The antibacterial effect of gas ozone after 2 months of in vitro evaluation. *Clin Oral Investig*. . 2012; 16(2): 545-50.
24. McKenna DF, Borzabadi-Farahani A, Lynch E. The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*.. 2013; 28(6): 1483-9.
25. Hikal W, Basma Z, Sabry H. Evaluation of ozone application in dental unit water lines contaminated with pathogenic acanthamoeba. *Iran J Parasitol*. 2015; 10(3): 410.
26. Kazancioglu H, Kurklu E, Ezirganli S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43(5): 644-8.
27. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107(5): 630-40.
28. Çebi AT. Evaluation of alveolitis cases observed after tooth extraction. *SDU Sağ. Bil. Derg*. 2016; 6: 6.
29. Rozanis J, Schofield I, Warren B. Is dry socket preventable? *Dent J*. 1977; 43(5): 233.
30. Ahmedi J, Ahmedi E, Sejfića O, Agani Z, Hamiti V. Efficiency of gaseous ozone in reducing the development of dry socket following surgical third molar extraction. *Eur J Dent*. 2016; 10(3): 381.
31. Oh KC, Cha JK, Kim CS, Choi SH, Chai JK, Jung UW. The influence of perforating the autogenous block bone and the recipient bed in dogs. Part I: a radiographic analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2011; 22(11): 1298-302.
32. Nagata MJ, Santinoni CS, Pola NM, De Campos N, Messori MR, Bomfim SR, et al. Bone marrow aspirate combined with low-level laser therapy: a new therapeutic approach to enhance bone healing. *J Photochem Photobiol B*. 2013; 121: 6-14.
33. Matys J, Jaszczak E, Flieger R, Kostrzewska-Kaminiaz K, Grzech-Leśniak K, Dominiak M. Effect of ozone and diode laser (635 nm) in reducing orthodontic pain in the maxillary arch a randomized clinical controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2019:1-10.
34. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Aydin MS. Effects of laser and ozone therapies on bone healing in the calvarial defects. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(6): 2141-6.
35. Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M, Bassorgun I, Ozler M, Oter S, et al. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43(6): 777-83.
36. Huth KC, Jakob FM, Saugel B, Cappello C, Paschos E, Hollweck R, et al. Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *Eur J Oral Sci*. 2006; 114(5): 435-40.
37. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, Shimonkevitz R, Mains CW, Slone DS, et al. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *J Trauma*. 2009; 66(1): 82-91.
38. Frascino AV, Mantesso A, Corrêa L, Deboni MCZ. Aqueous-ozone irrigation of bone monocortical wounds in hyperglycemic rats. *Acta Cir Bras*. 2013;28(5): 327-33.
39. Renton T. Prevention of iatrogenic inferior alveolar nerve injuries in relation to dental procedures. *Dent Update*. 2010; 37(6): 350-63.
40. Sirin Y, Soley S. Bilateral sagittal split osteotomi ve distraksiyon osteogenezi yontemleri ile yapılan alt cenenin ilerletilmesi girisimlerinde olusan inferior alveolar sinir hasarlarinin incelenmesi. *Istanbul Dis Hek Fak Derg*. 2012; 46(1): 71.
41. Yucesoy T, Kutuk N, Canpolat DG, Alkan A. Comparison of Ozone and Photo-Biomodulation Therapies on Mental Nerve Injury in Rats. *Journal of oral and maxillofacial surgery : J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75(11): 2323-32.
42. Meitner SW, Bowen WH, Haidaris CG. Oral and esophageal *Candida albicans* infection in hyposalivatory rats. *Infect Immun*. 1990; 58(7): 2228-36.
43. Amin LE. Biological assessment of ozone therapy on experimental oral candidiasis in immunosuppressed rats. *Biochem Biophys Rep*. 2018; 15: 57-60.
44. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral oncol*. 2010; 46(11): 795-801.
45. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46(8): 653-60.
46. Öztürk Dn, Karaca Ir. Çenelerde görülen osteomyelit. *J Dent Fac Atatürk Uni*. 2016; 164-9.
47. Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. Medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper (AAOMS) *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:1938-56.
48. Van den Wyngaert T. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) might explain the increased oral surgery risk in cancer patients treated with bisphosphonates. *J Evid Based Dent Pract*. 2007;

7(3): 132-5.

49. Ripamonti CI, Maniezzo M, Boldini S, Pessi MA, Mariani L, Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data: Medical ozone gas insufflation in treating Onj lesions. *J Bone Oncol.* 2012; 1(3): 81-7.

50. Agrillo A, Sassano P, Rinna C, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. *J Craniofac Surg.* 2007; 18(5): 1068-70.

51. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonca EF, Arantes AM, Bariani C, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015; 30(1): 117-26.

52. Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, Demirtas N, Kandas NO. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(3): 673-7.

53. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46(3): 198-206.

54. Geckili O, Bektas-Kayhan K, Eren P, Bilgin T, Unur M. The efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide in denture-related mucosal injuries. *Gerodontology.* 2012; 29(2): e715-20.

55. AlZarea BK. Management of denture-related traumatic ulcers using ozone. *J Prosthet Dent.* 2019; 121(1): 76-82.

56. Kazancioglu HO, Erisen M. Comparison of Low-Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Ann Dermatol.* 2015; 27(5): 485-91.

57. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46(1): 15-21.

58. Schwarz F, Hegewald A, John G, Sahn N, Becker J. Four-year follow-up of combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(10): 962-7.

59. Garcia-Morales JM, Tortamano-Neto P, Todescan FF, de Andrade JC, Jr., Marotti J, Zezell DM. Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study. *Lasers Med Sci.* 2012; 27(4): 703-11.

60. Karaca IR, Ergun G, Ozturk DN. Is Low-level laser therapy and gaseous ozone application effective on osseointegration of immediately loaded implants? *Niger J Clin Pract.* 2018; 21(6): 703-10.

61. Alkan Ö, Çöven BO, Özçöpur B, Kazancı F, Kaya Y, Aydoğan C, et al. Effects of Ozone and Prophylactic Antimicrobial Applications on Shear Bond Strength of Orthodontic Brackets. *Turk J Orthod.* 2017; 30(4): 101.

62. Jose P, Ramabhadran BK, Emmatty R, Paul TP. Assessment of the effect of ozonated water irrigation on gingival inflammation in patients undergoing fixed orthodontic treatment. *J Indian Soc Periodontol.* . 2017; 21(6):484.



Parkinson Hastalığı Patogenezinde Esansiyel Yağ Asitleri ve Kolesterolün Etkileri Effects of Essential Fatty Acids and Cholesterol in the Pathogenesis of Parkinson's Disease

Meltem Mermer¹, Hilal Yıldırım²

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin, Türkiye.

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

Parkinson hastalığı (PH) bilişsel ve motor semptomları içeren nörodejeneratif bir hastalıktır. Beynin vücuttaki en yağlı ve yüksek oranda kolesterol içeren bir organ olması nedeniyle normal fonksiyonlarını sürdürebilmek için yağlara ve kolesterole ihtiyaç duyar. Elzem yağ asitleri beyin birçok hücrel fonksiyonunda rol almaktadır. Linoleik asit ve α -linolenik asit vücut tarafından sentezlenemediği için elzem yağ asitleri olup diyet ile alınmalıdır. Bu iki esansiyel yağ asidi daha uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) sentezi için öncüdürler. Beyin serbest PUFA seviyeleri oksidatif stres ve inflamasyon bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca oksidatif stres beyinde yüksek seviyelerde bulunan dokosaheksanoik asit (DHA) ve arasıdonik asit (AA)'in peroksidasyonuna ve bunun sonucunda da dopaminerjik sistem nörodejenerasyonuna neden olmaktadır. Diyetin esansiyel yağ asidi içeriği nörotransmitter sistemleri etkilemektedir. Kronik omega-3 (w-3) yağ asidi eksikliği dopamin reseptörü bağlanmasında azalmaya, serotonin reseptörü yoğunluğunda artışa ve dopamin metabolizmasında değişikliklere neden olabilirken substantia nigra'da görülen dopaminerjik nöron kaybının az da olsa DHA tarafından önlediği deneysel olarak gösterilmiştir. Beyin fonksiyonlarının devamlılığı için önemli olan kolesterolün de kanda normal seviyelerin üstüne çıkması beyinde oksidatif stresi ve buna bağlı olarak PH riskini arttırabilir. Diyet esansiyel yağ asitleri ve kolesterol seviyesi ile PH gelişimi riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların birbirleri ile çelişen sonuçları bulunmaktadır. Bu nedenle esansiyel yağ asitleri ve kolesterolün PH'nın oluşumu, önlenmesi ve / veya semptomları azaltma etkisi konularını kesinleştirecek daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı, Esansiyel Yağ Asitleri, Eikosapentanoik Asit, Dokosaheksanoik Asit, Kolesterol.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder involving cognitive and motor symptoms. Because the brain is an organ that contains the fattiest and high-cholesterol in the body, it needs fats and cholesterol to maintain normal functions. Essential fatty acids are involved in many cellular functions of the brain. Since linoleic acid and α -linolenic acid cannot be synthesized by the body, they are essential fatty acids and should be taken with diet. These two essential fatty acids are the precursors for the synthesis of longer-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA). Brain free PUFA levels increase due to oxidative stress and inflammation. In addition, oxidative stress causes peroxidation of high levels of docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (AA) in the brain, which in turn leads to neurodegeneration of the dopaminergic system. The essential fatty acid content of the diet affects the neurotransmitter systems. Chronic omega-3 (w-3) fatty acid deficiency may lead to a decrease in dopamine receptor binding, an increase in serotonin receptor density and changes in dopamine metabolism, but it has been experimentally shown that a little amount loss of dopaminergic neurons seen in the substantia nigra is prevented by DHA. Cholesterol, which is important for the continuation of brain functions, may increase oxidative stress in the brain and the risk of PH. Studies examining the relationship between dietary essential fatty acids, cholesterol levels and the risk of developing PH have conflicting results. Therefore, more detailed researches are needed to ensure that essential fatty acids and cholesterol are involved in the formation, prevention and / or symptom reduction effect of PH.

Keywords: Parkinson's Disease, Essential Fatty Acids, Eicosapentaenoic Acid, Docosahexaenoic Acid, Cholesterol.

Giriş

Yağ asitleri genel olarak kimyasal yapılarına ve 12-26 karbon bağı arasında değişebilen zincir uzunluğuna bağlı olarak doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır. Esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit (18:2w-6) ve α -linolenik asit (18:3w-3) hücrel

fonksiyonlar için elzem yağ asitleridir ve vücut tarafından sentezlenemediği için diyet ile vücuda sağlanmalıdır. Bu iki esansiyel yağ asidi AA (20:4w-6), eikosapentanoik asit (EPA) (20:5w-3) ve DHA (22:6w-3) gibi PUFA'ların sentezi için öncüdürler. Esansiyel yağ asitleri bebeklikten yaşlanmaya kadar beyin yapısına ve fonksiyonlarında etkilidirler.

Vücuttaki en yağlı dokulardan biri olan beyin normal beyin fonksiyonlarını sürdürebilmek için yağlara ihtiyacı vardır. Esansiyel yağ asitleri beyin nörotransmitterlerin sentezi ve fonksiyonlarında görev almaktadır (1-3).

Kolesterol yaşamın her döneminde nöronal fizyoloji için önemli bir bileşendir. Hücre zar ve miyelin için önemli bir yapısal bileşen olmakla beraber sinaps ve dendrit oluşumu için gereklidir. Bu nedenle beyindeki kolesterol seviyesi sağlıklı beyin fonksiyonları için önemlidir. Nöronlardaki kolesterol miktarının azalması sinaptik vezikül ekzositozunu, nöronal aktiviteyi ve nörotransmisyonu bozar, dendritik omurga ve sinaps dejenerasyonuna neden olmaktadır (4).

Parkinson hastalığı (PH), ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olup genellikle 55-60 yaşları arasında açığa çıkmaktadır. Başlangıç yaşlarında görülme sıklığı 20/100.000 iken 70'li yaşlarda 120/100.000'e çıkmaktadır. Dünyada yaklaşık olarak 4,5 milyon kişiyi etkilemekte olup, 2030 yılında ise prevalansın 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir (5-7). Türkiye'de ise yaklaşık olarak 202/100.000 görülme sıklığı ile 130 bin civarında Parkinson hastası olduğu düşünülmektedir (8, 9). Özellikle DHA eksikliği sonucunda gelişen kortekste dopamin vezikül yoğunluğunun azalması ve dopaminerjik mezokortikolimbik yolun bozulması, w-3/w-6 oranına bağlı olarak gelişebilen bozulmuş membran akışkanlığı, gen ekspresyonunda bozulmalar, artan lipit peroksidasyonu ve prostaglandin üretimi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3). Ayrıca PH dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta beyin kolesterol metabolizmasında bozukluk görülebilmektedir (4). Bu derlemede esansiyel yağ asitleri ve kolesterol ile PH arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yağ Asitleri ve Beyin

Beyin nöronlar ve glial hücreler, astrositler ve oligodendrositler olmak üzere üç ana hücre tipinden oluşmakta olup nöronlar beyin yaklaşık olarak 1/4'ini oluşturmaktadır. Yağ asitleri beyin yapısındaki ana bileşenlerdir ve temel hücre yapısında oldukları için serebral hücre membran işleyişine katılmaktadırlar. Vücutta yağ dokusundan sonra sinir dokusu en yüksek seviyede lipit konsantrasyonuna sahiptir. Nöronal membranın yaklaşık %50'si yağ asitlerinden oluşurken, miyelin kılıfında bu oran %70'tir. Sinir sistemindeki üç yağ asidinden bir tanesi çoklu doymamış yağ asidi olup genellikle fosfolipidlerin 2. pozisyonu AA, adrenik asit (22:4w-6), dokosapentaenoik asit (22:5w-3) ve özellikle DHA'dır (2, 10). Farelerde yapılan incelemede hipokampus, frontal ve oksipital kortekstin doymuş yağ asidi; orta beyin, pons medulla ve serebellum ise tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) bakımından zengin olduğu görülmüştür. Bölgeler arasındaki bu farklılık gri veya beyaz madde miktarlarına bağlıdır (11-13).

Beyinde stabil olan protein bileşeninin aksine lipit bileşeni daha yüksek bir değişim oranına sahiptir (2). Eikosapentanoik asit ve ondan yüzlerce kat daha fazla olan DHA gibi yüksek seviyede bulunan PUFA'ların membran bileşimindeki seviyesi diyet içeriğinden etkilenirken doymuş yağ asidi veya MUFA

seviyeleri diyetten etkilenmemektedir. Diyetle α -linolenik asit eksikliği tüm beyin bölgelerinde DHA seviyesinde azalmaya ve bu durumu telafi edici olarak daha yüksek w-6 seviyelerine neden olmaktadır. Hipofiz bezi ve frontal korteks w-3 PUFA eksikliğine karşı daha hassastır. Elzem yağ asitleri membran akışkanlığını, membran enzim aktivitelerini ve eikosanoid sentezini etkileyen sayısız hücre fonksiyonunda rol oynamaktadır (1, 11-14). Lipid peroksidasyonu, akışkanlık veya geçirgenlik gibi membran özelliklerini değiştirerek ve enzimatik aktiviteleri etkileyerek birçok hücre fonksiyonu etkileyebilmektedir (15).

Lipid homeostazının korunması, normal nöronal fonksiyonlar için önemli bir faktördür ve PUFA durumundaki değişiklikler Alzheimer hastalığı başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Serebral lipit metabolizmasının veya taşınmasının modülasyonunun PH ile ilişkili olabileceğini düşündüren çeşitli nedenler vardır. Bunlar α -sinüklein (α S)'in lipit bağlayıcı bir protein olması, PH olan bireylerin dokularında Lewy cisimleri ve nöromelanin ile ilişkili lipitlerin birikmesidir (16, 17). Yüksek lipit peroksit ve azalmış PUFA seviyeleri substantia nigra'da oksidatif stres nedenleri arasında yer almaktadır (18).

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronların kaybı nedeniyle dopamin seviyelerinde azalma ve buna bağlı olarak motor kontrolünde bozulma ile karakterize kronik nörodejeneratif hastalıktır. Temel belirtileri dinlenme titremesi, hareket yavaşlığı, sertlik ve postüral instabilitedir. Hastalık süresince kabızlık, anosmi, depresyon, psikoz, bilişsel işlev bozukluğu ve demans gelişebilmektedir. Ana patofizyolojik mekanizmalar arasında mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres bulunmaktadır (19). Klinik semptomlar çoğunlukla yaşa bağlı olan nöronal kayıp, hücre ölümü ve substantia nigra dejenerasyonu ile görülmektedir. Parkinson hastalarının %30-40'ında substantia nigra nöronlarında kompleks I hasarı bulunur. Bu hasar beyin diğer bölümlerini etkilememektedir (20, 21).

Parkinson hastalığının diğer önemli patolojik özelliği, ana protein bileşeni α S olan Lewy cisimlerinin hücre içerisinde birikmesidir (22). Alfa-sinüklein merkezi sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilen ve beyindeki toplam sitozolik proteinin %0,5-1'ini temsil eden presinaptik terminallerde yoğun olarak bulunan ve küçük, doğal olarak katlanmış bir sitoplazmik proteindir. Parkinson hastalarında α S fibrilleri olduğu görülmektedir. Normalde monomerik yapılandırılmamış protein olan α S, membran lipitleri etkileşimi sonucu fibrilasyon ile yapısal değişikliklere uğrar (15, 23).

Esansiyel Yağ Asitleri ve Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığında oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu dopaminerjik sistem nörodejenerasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Beyindeki oksidatif stres, beyinde yüksek konsantrasyonda bulunan DHA ve AA'nin lipit peroksidasyon reaksiyonuna neden olmaktadır. Serbest radikaller ve lipit peroksidasyon ürünleri, nöron hasarına ve nörofilament

ekspresyonunda azalmaya neden olabilmektedir. Lipitler hasarı ile birlikte mitokondriyal fonksiyon, iyon dengesi ve membran bütünlüğünde bozulma gibi hücre nekrozuna neden olan faktörler gelişmeye başlamaktadır (24). Dokosaheksanoik asit proinflatuar sitokinlerin, hücre adezyon moleküllerinin ve monositlerin endotel hücreleri üzerindeki inflamasyon etkisini azaltmaktadır. Ayrıca DHA'nın bu antiinflamatuvar etkisi PH hastalarında karakterize olan mikroglial aktivasyonu da inhibe etmektedir (25, 26).

Oksidatif hasar ve inflamasyon aynı zamanda PH'da görülen nigral hücre hasarına da neden olmaktadır (27, 28). Deneysel fare modellerinde DHA tedavisinin PH'nda nöroprotektif etki göstermiştir. Ayrıca DHA'nın asit'in substantia nigrada kısmen dopaminerjik nöron kaybını önlediği ve azda olsa deneysel PH modelinde beyindeki lipid oksidasyonunda azalma sağladığı görülmüştür (21). Omega-3 mikroglial aktivasyona dâhil olan önemli bir transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kB'nin lipopolisakarit kaynaklı aktivasyonunu inhibe ederek dopaminerjik nöronların zarar görmesini engelleyebilmektedir (29). Ayrıca günlük 5-10g DHA tüketiminin parkinson hastası insan olmayan primatlarda levodopa kaynaklı diskinezilerin gelişimini azaltabileceği veya şiddetini azaltabileceği bildirilmiştir (30).

Beynin yaklaşık %60'ının lipitten oluşması ve beyinde lipid sentezinin esansiyel yağ asitleri gerektirmesi, diyet ile yağ asidi tüketimindeki dengenin beyin fonksiyonu için çok önemli olduğunu düşündürmektedir (31). Diyetin esansiyel yağ asidi içeriği ile nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler arasında bir ilişki vardır. Kronik w-3 yağ asidi eksikliği genç ve yaşlı sıçanların ön korteksinde dopamin reseptörü bağlanmasında azalma, serotonin reseptörü yoğunluğunda artış ve dopamin metabolizmasında değişikliklere neden olmuştur (32). Ratlarla yapılan çalışmalarda yetersiz α -linolenik asit tüketimi sonucunda beyinin tüm bölgelerinde w-3 seviyesinin azalırken w-6 seviyelerinin yükseldiği, özellikle frontal kortekste dopamin reseptörleri (D2) ve endojen dopamin seviyelerinde önemli düşüşler görülmüştür (12, 33, 34). Bununla birlikte yüksek yağ içeren diyet (günlük enerjinin %60'ı yağ) ile beslenen hayvanlarda insülin duyarlılığının azaldığını ve buna bağlı olarak substantia nigrada daha fazla miktarda dopamin tükendiği ayrıca oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ile yüksek oranda yağ içeren bir diyetin ve bunun sonucunda ortaya çıkan insülin direncinin ve dopamine özgü toksine maruz kalmanın ardından PH gelişimi için eşiği azaltabileceği bildirilmiştir (35).

Membran lipidleri ile α S bağlanmasının fizyolojik sonuçları ise tam olarak anlaşılmamıştır. Serbest veya fosfolipidlerde esterlenmiş formda olan PUFA'lara maruz kaldığında α S'in multimerizasyonu gerçekleşmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyon gibi yaşa bağlı artış gösteren faktörler serbest PUFA seviyelerini artırmaktadır. Oksidatif stres kaynaklı PUFA peroksidasyonu, α S'in özelliklerini etkileyerek mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve PH gelişimine katkıda bulunabilmektedir (15, 36). Alfa-sinüklein toplanmasının hem yağ asidinin uzunluğuna hem de çift bağ sayısına bağlı olduğu doğrulanmıştır. Alfa-sinükleinin alfa-sarmal formasyona dönüşümü, hem AA hem de DHA

varlığında gözlenmiştir. Ancak doymuş yağ asitleri bu değişikliğe neden olmamaktadır (37). Galvagnion ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada, α S'in farklı membran tiplerine bağlanmasına rağmen sadece çözünür lipitlerin varlığında amiloid fibrilleri oluşturduğu gösterilmiştir. Araştırma sonucunda sadece sulu çözeltide en yüksek çözünürlüğe sahip lipitlerin α S toplanmasını tetiklediği ve kısa doymuş hidrokarbon zincirleri bulunan lipitlerin varlığında toplanmanın arttığı görülmüştür.

Parkinson hastalığında nöropsikiyatrik bozukluklar da motor semptomlar kadar yaşam kalitesini etkilemektedir. Hastaların yaklaşık %28-58'inde bir yıl sonrasında depresyon geliştiği görülmektedir (38, 39). Günlük 800mg DHA ve 290mg EPA takviyesi ile altı ayın sonunda depresif belirtileri azalabilmektedir (40). Beyne aktif taşınması iyi anlaşılmasına rağmen, güçlü kanıtlar DHA'nın beyne kolayca girdiğini göstermektedir (30). Tedavilerinde antidepresan olsun veya olmasın balık yağı alan PH olan bireylerin depresif semptomlarında düzelme görülmüştür. Antidepresan etkisi nedeni ile w-3 tüketiminin tek başına veya başka bir ilaçla adjuvan tedavi olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (41).

Parkinson hastalığında çeşitli diyet faktörlerini inceleyen eski tarihli çalışmaların (42-46) yanı sıra daha yakın zamanda yapılmış ve diyet yağ içeriği ile PH arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar da mevcut olup farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Diyet toplam yağ miktarının PH gelişiminde etkisi bulunmadığı ancak doymuş yağ ve w-6 yağ asitleri tüketim miktarı ile PH riski arasında zayıf ilişki görülmüştür (Tablo 1) (47-51).

Tablo 1. Diyet esansiyel yağ asitleri ve parkinson hastalığı

Çalışma	Örneklem	Sonuç
Chen H ve ark. (2003) (47)	191 PH (E) (1986-1998) 168 PH (K) (1980-1998)	Erkekler için diyet PUFA içeriğinin (toplam enerjinin %5'i) doymuş yağ ile değiştirilmesi PH riskini yükseltebilir.
Dong J ve ark. (2014) (48)	318.257 katılımcı 1087'si PH	Yağ tüketimi PH ile ilişkili değildir. Omega-6 ile zayıf pozitif ilişkilidir.
Kamel F ve ark. (2014) (49)	89 PH 336 kontrol	Yüksek oranda PUFA, düşük oranda doymuş yağ asidi tüketimi PH riskini azaltmaktadır.
Miyake Y ve ark. (2010) (50)	249 PH 368 kontrol	Yüksek araşidonik asit artmış PH riski ile ilişkili olabilir.
Tan LC ve ark. (2016) (51)	63.257 E/K, 45-74 yaş (1993-1998)	Diyet doymuş yağ asitleri, w-3 ve w-6 yağ asitleri içeriği ile PH riski arasında önemli bir ilişki yoktur.

PH: Parkinson hastalığı; PUFA: Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
E: Erkek, K:Kadın; w-3: Omega 3, w-6: Omega 6

Ayrıca Rotterdam çalışmasında diyet doymuş yağ, kolesterol veya trans yağ içeriği ile PH arasında bir ilişki bulunamazken, doymamış yağ asitlerinin yüksek miktarda tüketimi ile PH'na karşı korunabileceği bildirilmiştir (52).

Diyet yağ içeriği ile Parkinson hastalığı gelişme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar kesin sonuçlar vermese de diyetle DHA eksikliğinin nigrostriatal sistemin oksidatif etkilere karşı homeostazını sürdürme yeteneğinin azaldığı, dopamin nöronlarında azalan hücre sayısının yanı sıra hücrelerde fonksiyon kaybı da gözlenmiştir ve PH riskini artırabileceği düşünülmüştür (53-55).

Kolesterol ve Beyin

Kolesterol hem beyin hem de periferik dokudaki plazma zarı için önemli bir yapısal bileşendir. Membran oluşturmak ve sürdürmek, membran akışkanlığını düzenlemek için gereklidir. Beyin tüm vücut kolesterolünün yaklaşık %20'sini içerir (4). Beyin kolesterolünün %70'inin miyelin ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Beyaz maddenin yarısından fazlası miyelinden oluştuğu için beyin vücuttaki kolesterol açısından en zengin organ olması olağandır (56). Beyin kendi kolesterol sentezleyebilse de diyet kolesterol içeriğindeki artışın beyin kolesterol içeriğini arttırdığı gösterilmiştir (4, 57).

Nörodejeneratif bozukluklarda beyin kolesterol seviyeleri ve devri etkilenmektedir. Beyinde kolesterol taşıma ve geri dönüşüm kapasitesinin bu tür hastalıkların gelişimi için önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (56).

Kolesterol ve Parkinson Hastalığı

Hiperkolesterolemi beyinde oksidatif strese ve buna bağlı nöropatolojik-oksidatif değişikliklere neden olabilmektedir. Beyin hücrel metabolizma sonucu oluşan toksik serbest radikalleri doğrudan detoksifiye edebilen süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi kendi antioksidan savunma enzimlerine sahiptir. Hiperkolesterolemik hayvan modellerinin beyinlerinde bu enzimlerin aktivitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca hiperkolesterolemide glutatyon seviyesi de azalarak oksidatif stresi tetikler. Bu durum oksidatif hasara ve nörotoksiteyi destekleyen endoplazmik retikulum stres yanıtına neden olur (58). Yüksek kan kolesterol seviyeleri sadece oksidatif strese, mitokondriyal disfonksiyona ve enflamasyona neden olmakla kalmaz aynı zamanda α S toplanmasını da etkiler (59, 60). Alfa-sinüklein toplanmasının yapısındaki iki kolesterol bağlayıcı alanda bulunan kolesterol tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (61).

Artan kolesterol seviyeleri ve PH arasında ters bir ilişki olduğu, daha yüksek toplam serum kolesterol konsantrasyonlarının PH'nın klinik ilerlemesinin ılımlı yavaşlaması ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (62-64). Bunun yanı sıra yağ veya kolesterol yönünden zengin diyetin nörotoksinlerin neden olduğu dopaminerjik nöron kaybını şiddetlendirebileceği gösterilmiştir. Parkinson hastalığının nörodejeneratif patolojisinde kolesterol rolü halen belirsiz olup çalışmalar çelişkili bulgular sunmaktadır. Elde edilen verilere göre yüksek serum kolesterol seviyeleri gibi düşük serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyeleri de PH oluşumuna katkı sağlamakta ve yüksek diyet kolesterolü PH riskini artırabilmektedir (Tablo 2) (50, 62, 65-67).

Tablo 2. Kolesterol ve parkinson hastalığı

Çalışma	Örneklem	Sonuç
Miyake Y ve ark. (2010) (50)	249 PH 368 kontrol	Yüksek kolesterol tüketimi, artmış PH riski ile ilişkili olabilir.
De Lau LM. (2006) (62)	2.654 E ve 3.811 K (1990-2004)	Serum total kolesterol seviyelerinin yükselmesi, PH riskinde azalma ile ilişkilidir.
Hu G ve ark. (2008) (65)	24.773 E ve 2.153 K 25-74 yaş	Yüksek seviyedeki toplam kolesterol PH riskinin artması ile ilişkilidir.
Huang X ve ark. (2008) (66)	3.233 E, 71-93 yaş (1991-1993)	Düşük LDL-K seviyeleri artmış bir PH riski ile ilişkili olabilir.
Huang X ve ark. (2007) (67)	124 PH 112 kontrol (açlık lipit profilleri)	Düşük LDL-K seviyeleri daha yüksek PH oluşumu ile ilişkili olabilir.

PH: Parkinson hastalığı; PUFA: Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
E: Erkek, K:Kadın; LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

Parkinsonlu bireylerin beyinlerinde reaktif oksijen türleri tarafından enzimatik olmayan şekilde üretilen hidroksile kolesterol türevinin miktarı daha yüksektir (68) ve kolesterol türevi olan 27-hidroksikolesterol α S seviyelerini artırmaktadır (69). Statin kullanımı ile α S toplanmasını azaltırken eksojen kolesterol takviyesi tersi etki yapmaktadır (60). Kolesterol ve PH ilişkisini araştıran tüm araştırmalara rağmen diyet kolesterol içeriğinin PH gelişimi üzerindeki etki mekanizması henüz netlik kazanamamıştır.

Sonuç

Diyet esansiyel yağ asitleri ve kolesterol içeriğinin PH'nda pozitif veya negatif etkisini inceleyen sınırlı sayıda araştırma mevcuttur ve aradaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Ancak beyinde yüksek oranlarda bulunan PUFA ve kolesterolün peroksidasyonu nedeniyle nörotransmitter sistemleri etkilendiği, yetersiz α -linolenik asit tüketiminin beyin yağ asidi örüntüsünü etkilediği ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle beyin DHA seviyelerinin korunmasının PH'nda ayrıca önem kazandığı görülmektedir. Bu nedenle, PH'nda görülen nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisindeki pozitif katkıları nedeniyle, belirli miktarda DHA tüketimi hastaların yaşam kalitesini artırmada yeni bir yaklaşım sunabilir. Bu bilgiler ışığında diyet esansiyel yağ asitleri ve kolesterolün PH'nın oluşumu veya semptomları üzerine etkileri konusunda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18(4-5): 383-99.
2. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky D. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26(1): 98-102.
3. Chang C-Y, Ke D-S, Chen J-Y. Essential fatty acids and human brain. *J Acta Neurol Taiwan* 2009; 18(4): 231-41.

4. Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein Cell* 2015; 6(4): 254-64.
5. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *J Neuron* 2003; 39(6): 889-909.
6. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of parkinson's disease. *J The Lancet Neurology* 2006; 5(6): 525-35.
7. Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, Biglan K, Holloway R, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *J Neurol* 2007; 68(5): 384-6.
8. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurol Sci* 2015; 36(3): 411-3.
9. Türk Nöroloji Derneği [internet]. [07.09.2019]. <https://www.noroloji.org.tr> [
10. Bourre J. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J of Nutrition Health Aging* 2004; 8(3): 163-75.
11. Carrié I, Clément M, de Javel D, Francès H, Bourre J-M. Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice: effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res* 2000; 41(3): 465-72.
12. Delion S, Chalon S, Héroult J, Guilloteau D, Besnard J-C, Durand G. Chronic dietary α -linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 1994; 124(12): 2466-76.
13. Favreliere S, Barrier L, Durand G, Chalon S, Tallineau C. Chronic dietary n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency affects the fatty acid composition of plasmalysates and phosphatidylethanolamine differently in rat frontal cortex, striatum, and cerebellum. *Lipids* 1998; 33(4): 401-7.
14. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6): 1467-76.
15. Ruid Pérez V, Darios F, Davletov B. Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease. *Prog Lipid Res* 2010; 49(4): 420-8.
16. Cheng D, Jenner AM, Shui G, Cheong WF, Mitchell TW, Nealon JR, et al. Lipid pathway alterations in Parkinson's disease primary visual cortex. *J PloS one* 2011;6(2).
17. Alessandri J-M, Guesnet P, Vancassel S, Astorg P, Denis I, Langelier B, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *J Reproduction Nutrition Development* 2004;44(6):509-38.
18. Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management. *J Alternative Medicine Review* 2000;5(6):502-29.
19. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2016; 172(1): 14-26.
20. Horstink MW, Van Engelen BG. The effect of coenzyme Q10 therapy in Parkinson disease could be symptomatic. *Arch Neurol* 2003; 60(8): 1170-2.
21. Ozsoy O, Seval-Celik Y, Hacıoğlu G, Yargıoğlu P, Demir R, Agar A, et al. The influence and the mechanism of docosahexaenoic acid on a mouse model of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2011; 59(5): 664-70.
22. Beyer K. Mechanistic aspects of Parkinson's disease: α -synuclein and the biomembrane. *Cell Biochem Biophys* 2007; 47(2): 285-99.
23. Galvagnion C, Brown JW, Ouberaï MM, Flagmeier P, Vendruscolo M, Buell AK, et al. Chemical properties of lipids strongly affect the kinetics of the membrane-induced aggregation of α -synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(26): 7065-70.
24. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(3): 676-92.
25. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2010; 2(3): 355-74.
26. Lu Y, Zhao L-X, Cao D-L, Gao Y-J. Spinal injection of docosahexaenoic acid attenuates carrageenan-induced inflammatory pain through inhibition of microglia-mediated neuroinflammation in the spinal cord. *Neuroscience* 2013; 241: 22-31.
27. Calon F, Cicchetti F. Can we prevent Parkinson's disease with n-3 polyunsaturated fatty acids? *Future Lipidol* 2008; 3(2): 133-7.
28. Whitton P. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2007; 150(8): 963-76.
29. Ji A, Diao H, Wang X, Yang R, Zhang J, Luo W, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation and dopaminergic injury in rats. *Neurotoxicology* 2012; 33(4): 780-8.
30. Samadi P, Grégoire L, Rouillard C, Bédard PJ, Di Paolo T, Lévesque D. Docosahexaenoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine monkeys. *Ann Neurol* 2006; 59(2): 282-8.
31. Agim ZS, Cannon JR. Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *J BioMed Research International* 2015; 2015.
32. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society* 2002; 61(1): 61-9.
33. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. α -Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 1996; 66(4): 1582-91.
34. Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aioun J, Durand G, Chalon S. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *J Neuroscience letters. Neurosci Lett* 2000; 284(1-2): 25-8.
35. Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA, Geiger PC. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease

is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(4): 1082-90.

36. Perrin RJ, Woods WS, Clayton DF, George JM. Exposure to long chain polyunsaturated fatty acids triggers rapid multimerization of synucleins. *J Biol Chem* 2001; 276(45): 41958-62.

37. Broersen K, van den Brink D, Fraser G, Goedert M, Davletov B. α -Synuclein adopts an α -helical conformation in the presence of polyunsaturated fatty acids to hinder micelle formation. *Biochemistry* 2006; 45(51): 15610-6.

38. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(1): 36-42.

39. Ravina B, Camicioli R, Como P, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4): 342-7.

40. Pomponi M, Loria G, Salvati S, Di Biase A, Conte G, Vilella C, et al. DHA effects in Parkinson disease depression. *Basal Ganglia* 2014; 4(2): 61-6.

41. da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, Naliwaiko K, Kiss Á, Andreatini R, et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *Journal of Affective Disorders* 2008; 111(2-3): 351-9.

42. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Movement Disorders* 1999; 14(1): 21-7.

43. Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, Robra B-P, Vieregge P, Nischan P, et al. Diet and Parkinson's disease I. *Neurology* 1996; 47(3): 636-43.

44. Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lojacono N, et al. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 13-6.

45. Scheider W, Hershey L, Vena J, Holmlund T, Marshall J, Freudenheim J. Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12(2): 190-6.

46. Vieregge P, Maravic C, Friedrich H-J. Life-style and dietary factors early and late in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992; 19(2): 170-3.

47. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11): 1007-14.

48. Dong J, Beard JD, Umbach DM, Park Y, Huang X, Blair A, et al. Dietary fat intake and risk for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(13): 1623-30.

49. Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, Chen H, Richardson G, Barber MR, et al. Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders* 2014; 20(1): 82-7.

50. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara

C, Tsuboi Y, et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci* 2010; 288(1-2): 117-22.

51. Tan LC, Methawasini K, Tan E-K, Tan JH, Au W-L, Yuan J-M, et al. Dietary cholesterol, fats and risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(1): 86-92.

52. De Lau L, Bornebroek M, Wittteman J, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler M. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *J Neurol* 2005; 244(12): 2040-5.

53. Ahmad SO, Park J-H, Radel JD, Levant B. Reduced numbers of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area of rats fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet: a stereological study. *J Neuroscience Letters* 2008; 438(3): 303-7.

54. Cardoso HD, dos Santos Junior EF, de Santana DF, Gonçalves-Pimentel C, Angelim MK, Isaac AR, et al. Omega-3 deficiency and neurodegeneration in the substantia nigra: involvement of increased nitric oxide production and reduced BDNF expression. *J Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1840(6): 1902-12.

55. Passos PP, Borba JMC, Rocha-de-Melo AP, Guedes RCA, da Silva RP, Melo Filho WT, et al. Dopaminergic cell populations of the rat substantia nigra are differentially affected by essential fatty acid dietary restriction over two generations. *J Chem Neuroanat* 2012; 44(2): 66-75.

56. Björkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *J Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology* 2004;24(5):806-15.

57. Ghribi O, Larsen B, Schrag M, Herman MM. High cholesterol content in neurons increases BACE, β -amyloid, and phosphorylated tau levels in rabbit hippocampus. *Exp Neurol* 2006; 200(2): 460-7.

58. Paul R, Choudhury A, Borah A. Cholesterol—a putative endogenous contributor towards Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2015; 90: 125-33.

59. Bar-On P, Rockenstein E, Adame A, Ho G, Hashimoto M, Masliah E. Effects of the cholesterol-lowering compound methyl- β -cyclodextrin in models of α -synucleinopathy. *J Journal of neurochemistry* 2006;98(4):1032-45.

60. Bar-On P, Crews L, Koob AO, Mizuno H, Adame A, Spencer B, et al. Statins reduce neuronal α -synuclein aggregation in in vitro models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2008; 105(5): 1656-67.

61. Fantini J, Carlus D, Yahi N. The fusogenic tilted peptide (67–78) of α -synuclein is a cholesterol binding domain. *Biochim Biophys Acta-Biomembranes* 2011; 1808(10): 2343-51.

62. De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164(10): 998-1002.

63. Huang X, Alonso A, Guo X, Umbach DM, Lichtenstein ML, Ballantyne CM, et al. Statins, plasma cholesterol, and

risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2015; 30(4): 552-9.

64. Huang X, Auinger P, Eberly S, Oakes D, Schwarzschild M, Ascherio A, et al. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PLoS One* 2011; 6(8): e22854.

65. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70(21): 1972-9.

66. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. *Mov Disord* 2008; 23(7): 1013-8.

67. Huang X, Chen H, Miller WC, Mailman RB, Woodard

JL, Chen PC, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(3): 377-81.

68. Bosco DA, Fowler DM, Zhang Q, Nieva J, Powers ET, Wentworth Jr P, et al. Elevated levels of oxidized cholesterol metabolites in Lewy body disease brains accelerate α -synuclein fibrilization. *Nature Chemical Biology* 2006; 2(5): 249.

69. Marwarha G, Rhen T, Schommer T, Ghribi O. The oxysterol 27-hydroxycholesterol regulates α -synuclein and tyrosine hydroxylase expression levels in human neuroblastoma cells through modulation of liver X receptors and estrogen receptors—relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011; 119(5): 1119-36.