

● ISSN : 2980-1591 ● e-ISSN :

JOKOHTU

JOURNAL OF KOCAELI HEALTH AND TECHNOLOGY UNIVERSITY

🌐 Volume : 1 🌐 Issue : 1 🌐 May 2023

1 – 19

Derleme Makale
Review Article

A Review of Medicinal Properties of *Ginkgo biloba* L.

Onur ALTINBAŞAK, Demet DİNCEL, Göktuğ Gürkan AYDEMİR, Betül BÜYÜKKILIÇ
ALTINBAŞAK, Pelin YÜKSEL MAYDA

20 – 31

Derleme Makale
Review Article

**Investigation of Spectrofluorimetric and Electrochemical Properties of Schiff
Bases and Metal Complexes**

Elif Esra ALTUNER, Havva Nur TATLI, Yener TEKELİ

32 – 38

Derleme Makale
Review Article

Kolostomili Hastalarda Yaşam Doyumu ve Stoma Uyumu

Dudu ALPTEKİN, Sevban ARSLAN

39 – 47

Derleme Makale
Review Article

E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri

Çağla PINARLI

48 – 58

Derleme Makale
Review Article

Dental İmplantlarda Kayıp Nedenleri: Güncel Görüşler

Ayşegül SUNAR, Ali Hakan DEVELİOĞLU

Editör Kurulu – Editorial Board

İmtiyaz Sahibi	Concessionaire
Dr. Talip Emiroğlu Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Mütevelli Heyeti Başkanı	Dr. Talip Emiroğlu Kocaeli Health and Technology University – Chairman of the Board of Trustees
Baş Editör	Editor-in-Chief
Prof. Dr. Muzaffer Elmas Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Rektör	Prof. Muzaffer Elmas Kocaeli Health and Technology University – Rector
Editör	Editor
Prof. Dr. Firdevs Karahan Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Rektör Yardımcısı	Prof. Firdevs Karahan Kocaeli Health and Technology University – Vice Rector
Prof. Dr. İsmail Güleç İstanbul Medeniyet Üniversitesi – Edebiyat Fakültesi	Prof. İsmail Güleç İstanbul Medeniyet University – Faculty of Letters
Dr. Öğr. Üyesi Suna Uysal Yalçın Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Sağlık Bilimleri Fakültesi	Asst. Prof. Suna Uysal Yalçın Kocaeli Health and Technology University – Faculty of Health Sciences
Dr. Öğr. Üyesi Esra Acar Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Eczacılık Fakültesi	Asst. Prof. Esra Acar Kocaeli Health and Technology University – Faculty of Pharmacy
Dr. Öğr. Üyesi Nur Banu Albayrak Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi	Asst. Prof. Nur Banu Albayrak Kocaeli Health and Technology University – Faculty of Engineering and Natural Sciences
Dr. Öğr. Üyesi Elif İlgi Sancak Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Diş Hekimliği Fakültesi	Asst. Prof. Üyesi Elif İlgi Sancak Kocaeli Health and Technology University – Faculty of Dentistry
Alan Editörleri (Fen Bilimleri)	Field Editors (Natural Sciences)
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi	Asst. Prof. Mehmet KARA Kocaeli Health and Technology University – Faculty of Engineering and Natural Sciences
Alan Editörleri (Sağlık Bilimleri)	Field Editors (Health Sciences)
Dr. Öğr. Üyesi Gönül Ertunç Gülçelik Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	Asst. Prof. Gönül Ertunç Gülçelik Kocaeli Üniversitesi, Faculty of Health Sciences
Dr. Öğr. Üyesi Büşra Öncel Duman Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Avrupa Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü	Asst. Prof. Büşra Öncel Duman Kocaeli Health and Technology University – Avrupa Vocational School, Department of Medical Services and Techniques
Alan Editörleri (Sosyal Bilimler)	Field Editors (Social Sciences)
Doç. Dr. Şükriye Boşgelmez Hacıhanıfioğlu Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Sosyal ve Beşerî Bilimler Fakültesi	Assoc. Prof. Şükriye Boşgelmez Hacıhanıfioğlu Kocaeli Health and Technology University – Faculty of Social and Human Sciences
Yabancı Dil Editörleri	Foreign Language Editors
Öğr. Gör. Kübra Nur Ayaz Öztürk Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Yabancı Diller Bölümü	Lecturer Kübra Nur Ayaz Öztürk Kocaeli Health and Technology University – Foreign Languages Department
Editöryal Sekreteryaya	Editorial Secretariat
Öğr. Gör. Sertan Turan Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Avrupa Meslek Yüksekokulu, Elektrik ve Enerji Bölümü	Lecturer Sertan Turan Kocaeli Health and Technology University – Avrupa Vocational School, Department of Electricity and Energy
Mustafa COKYASAR (M.A.) Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi – Kurumsal İletişim Koordinatörü	Mustafa COKYASAR (M.A.) Kocaeli Health and Technology University – Coordinator of Corporate Communications

Yayın Kurulu – Publication Board

Dr. Talip Emiroğlu Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanı	Dr. Talip Emiroğlu Kocaeli Health and Technology University Chairman of the Board of Trustees
Prof. Dr. Muzaffer Elmas Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Rektör	Prof. Muzaffer Elmas Kocaeli Health and Technology University Rector
Prof. Dr. Firdevs Karahan Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Rektör Yardımcısı	Prof. Firdevs Karahan Kocaeli Health and Technology University Vice Rector
Prof. Dr. Nevcihan Duru Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi	Prof. Nevcihan Duru Kocaeli Health and Technology University Faculty of Engineering and Natural Sciences
Prof. Dr. Rabia Terzi Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	Prof. Rabia Terzi Kocaeli Health and Technology University Faculty of Health Sciences
Prof. Dr. Şeref Demirayak Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Prof. Şeref Demirayak Kocaeli Health and Technology University Faculty of Dentistry
Prof. Dr. Ali Hakan Develioğlu Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	Prof. Dr. Ali Hakan Develioğlu Kocaeli Health and Technology University Faculty of Pharmacy
Prof. Dr. Tülay Özer Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi	Prof. Tülay Özer University of Health Sciences Kocaeli Derince Health Research Center
Prof. Dr. Kerem Küçük Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	Prof. Kerem Küçük Kocaeli University Faculty of Engineering
Prof. Dr. Hakan Adatepe Giresun Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	Prof. Hakan Adatepe Giresun University Faculty of Engineering
Prof. Dr. Hasan Terzi İstinye Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	Prof. Hasan Terzi İstinye University Faculty of Health Sciences
Prof. Dr. Mustafa Yılmaz Kocaeli Üniversitesi İletişim Fakültesi	Prof. Mustafa Yılmaz Kocaeli University Faculty of Communication
Prof. Dr. Özhan Tingöy Marmara Üniversitesi İletişim Fakültesi	Prof. Özhan Tingöy Marmara University Faculty of Communication
Doç. Dr. Şükriye Boşgelmez Hacıhanıfioğlu Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Sosyal ve Beşerî Bilimler Fakültesi	Assoc. Prof. Şükriye Boşgelmez Hacıhanıfioğlu Kocaeli Health and Technology University Faculty of Social and Human Sciences
Doç. Dr. Şevki Işıklı Marmara Üniversitesi İletişim Fakültesi	Assoc. Prof. Şevki Işıklı Marmara University Faculty of Communication
Doç. Dr. Aşkın Demirağ Yeditepe Üniversitesi Bilgisayar ve Bilişim Bilimleri Fakültesi	Assoc. Prof. Aşkın Demirağ Yeditepe University Faculty of Computer And Information Sciences



Dr. Talip EMİROĞLU

Mütevelli Heyeti Başkanı
Chairman of the Board of Trustees

Merhaba,

Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi olarak, sağlık ve teknoloji alanındaki bilgi birikimimizi daha geniş bir platformda paylaşma amacıyla bu dergiyi sunmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Toplumumuzun daha sağlıklı olması için yeni imkanlar geliştirmek, teknolojik yenilikleri yakından takip ederek bunları sağlık alanına entegre etmek misyonumuzdur.

Bu dergi, bilimsel araştırmaların, yenilikçi fikirlerin ve sektörel gelişmelerin yayınlandığı bir platform olacaktır. Sağlık ve teknoloji alanındaki disiplinler arası iş birliğine vurgu yaparak, sağlık hizmetlerini dönüştürmeye yönelik çabalara katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Üniversitemizin akademisyenleri ve sektör profesyonelleri bu derginin zengin içeriğini oluşturacaktır. Bilimin ve teknolojinin ışığında şekillenen sağlık alanındaki ilerlemeleri bu dergi ile yakından takip etme fırsatı bulacaksınız.

Dergimizin, sağlık ve teknoloji alanında bilgi paylaşımını artırarak yükseköğretimimizin ve sağlık sektörümüzün gelişimine katkı sağlamasını umut ediyoruz. Ayrıca buradan insanlığa hizmet edecek fikirlerin çıkması en büyük mutluluğumuz olacaktır.

Destekleriniz için teşekkür eder, sağlıklı ve üretken okumalar dileriz.

Dr. Talip Emiroğlu
KOSTÜ Mütevelli Heyeti Başkanı

Greetings,

As Kocaeli University of Health and Technology, we are delighted to present this journal with the aim of sharing our knowledge in the fields of health and technology on a broader platform. Developing new opportunities for a healthier society and integrating technological innovations into the field of health by closely monitoring them is our mission.

This journal will serve as a platform for the publication of scientific research, innovative ideas, and sectoral developments. Emphasizing interdisciplinary collaboration in the fields of health and technology, our goal is to contribute to efforts to transform healthcare services.

The works of many contributors, including academics from our university and industry professionals, will shape the rich content of this magazine. You will have the opportunity to closely follow the advancements in the field of health shaped by the light of science and technology.

We hope that our journal will contribute to the development of higher education and the health sector by enhancing the sharing of knowledge in the fields of health and technology. Additionally, our greatest joy would be to see ideas emerge that will serve humanity.

We thank you for your support and wish you healthy and productive readings.

Talip Emiroğlu, Ph.D.
Chairman of the Board of Trustees

Prof. Dr. Muzaffer Elmas

Baş Editör / Editor-in-Chief



Editörden,

Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi (KOSTÜ) olarak, gururla *Journal of Kocaeli Health and Technology University'nin* ilk sayısını sizlerle buluşturmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Dergimiz, sağlık bilimleri, mühendislik ve doğa bilimleri ile sosyal ve beşerî bilimlerin alanlarındaki çalışmalara yer vererek, bu alanlara katkı sunmayı amaçlamaktadır. Ayrıca *Journal of Kocaeli Health and Technology University*, disiplinler arasındaki etkileşimi güçlendirecek, bilgi paylaşımını teşvik edecek ve sektördeki yenilikleri takip etmemizi sağlayacaktır.

Journal of Kocaeli Health and Technology University'nin üniversitemizin sağlık, sosyal ve mühendislik alanındaki başarılarını daha da geniş bir kitleyle paylaşmamıza olanak sağlayacağına inanıyoruz. Bu dergi, bilgi ve deneyimlerin paylaşılması, yeni iş birliklerinin oluşturulması ve alanımızdaki yeniliklerin takip edilmesi adına önemli bir platform olacaktır.

Derginin başarılı bir şekilde ilerlemesi ve sürekli olarak bilgi paylaşımına katkı sağlaması için çalışma arkadaşlarımızla birlikte elimizden geleni yapacağız. Bu vesileyle, derginin ilk sayısının hazırlanmasında emeği geçen tüm çalışma arkadaşlarıma ve yazarlarımıza içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Onların katkıları sayesinde dergimizi sizlerle buluşturmanın heyecanını yaşıyoruz.

KOSTÜ olarak, dergimizin ilk sayısını sunarken, sizleri de sağlık, sosyal ve mühendislik alanındaki yolculuğumuza davet ediyoruz.

Dergimizin sizlere ilham, bilgi ve yenilik sunacağına inanıyor, ilgi ve desteğinizi bekliyoruz. Başarılarınızın artarak devam etmesi temennisiyle, keyifli okumalar diliyoruz.

Prof. Dr. Muzaffer Elmas
Baş Editör

From the Editor,

As Kocaeli University of Health and Technology (KOSTÜ), it is our pride and joy to introduce to you the inaugural issue of the *Journal of Kocaeli Health and Technology University*. Our journal aims to contribute to the fields of health sciences, engineering, natural sciences, social sciences, and humanities by showcasing research in these areas. Furthermore, the *Journal of Kocaeli Health and Technology University* will strengthen interdisciplinary interactions, encourage knowledge sharing, and enable us to keep up with innovations in the industry.

I believe that the *Journal of Kocaeli Health and Technology University* will provide us with the opportunity to share our university's successes in the fields of health, social sciences, and engineering with a wider audience. This journal will serve as an important platform for sharing knowledge and experiences, creating new collaborations, and staying updated on innovations in our field.

We will do our best, alongside our colleagues, to ensure the magazine's successful progress and continuous contribution to knowledge sharing. On this occasion, I would like to extend my heartfelt gratitude to all colleagues and authors who have contributed to the preparation of the first issue of the magazine. Thanks to their contributions, we are excited to present our magazine to you.

As KOSTÜ, while presenting the first issue of our magazine, we also invite you to join us on our journey in the fields of health, social sciences, and engineering. We believe that our magazine will inspire you, provide you with knowledge and innovations, and we eagerly anticipate your interest and support. Wishing you continued success and enjoyable readings.

Prof. Dr. Muzaffer Elmas
Editor-in-Chief

Journal of Kocaeli Health and Technology 'de yayınlanan makalelerde belirtilen görüşler ve fikirler sadece yazar(lar)ın görüşüdür. Yayınlanan içeriklerle ilgili bütün sorumluluklar yazar(lar)a aittir. Yayınlanan eserlerde yer alan içerikler kaynak gösterilmeden kullanılamaz.

The opinions and ideas stated in the articles published in the *Journal of Kocaeli Health and Technology* are only the opinion of the author (s). All responsibilities regarding the published content belong to the author (s). The published contents in the articles cannot be used without being cited.



Tüm makaleler Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) ile lisanslanmıştır.
All articles are licensed with Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0).



kocaelisaglik.edu.tr



dergipark.org.tr/jokohtu

İçindekiler Contents

1 – 19

Derleme Makale
Review Article

A Review of Medicinal Properties of *Ginkgo biloba* L.

Onur ALTINBAŞAK, Demet DİNCEL, Göktuğ Gürkan AYDEMİR, Betül BÜYÜKKILIÇ
ALTINBAŞAK, Pelin YÜKSEL MAYDA

20 – 31

Derleme Makale
Review Article

**Investigation of Spectrofluorimetric and Electrochemical Properties of Schiff
Bases and Metal Complexes**

Elif Esra ALTUNER, Havva Nur TATLI, Yener TEKELİ

32 – 38

Derleme Makale
Review Article

Kolostomili Hastalarda Yaşam Doyumu ve Stoma Uyumu

Dudu ALPTEKİN, Sevban ARSLAN

39 – 47

Derleme Makale
Review Article

E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri

Çağla PINARLI

48 – 58

Derleme Makale
Review Article

Dental İmplantlarda Kayıp Nedenleri: Güncel Görüşler

Ayşegül SUNAR, Ali Hakan DEVELİOĞLU

A Review of Medicinal Properties of *Ginkgo biloba* L.*Ginkgo biloba* L.'nin Tıbbi Özelliklerinin İncelenmesiDemet DİNCEL¹ Göktuğ Gürkan AYDEMİR² Onur ALTINBAŞAK³ Betül BÜYÜKKILIÇ ALTINBAŞAK⁴ Pelin YÜKSEL MAYDA⁵ Derleme Makale
Review ArticleGeliş tarihi/Received:
08.05.2023Son revizyon teslimi/Last
revision received:
15.06.2022Kabul tarihi/Accepted:
15.06.2023Yayın tarihi/Published:
20.06.2023

Atıf/Citation:

Dincel, D., Aydemir, G. G.,
Altınbaşak, O., Büyükkılıç
Altınbaşak, B., & Yüksel Mayda, P.
(2023). A Review of Medicinal
Properties of Ginkgo biloba L.
*Journal of Kocaeli Health and
Technology University*, 1(1), 1-19.

DOI:

ABSTRACT

The history of the *Ginkgo biloba* L. species' history dates back to very ancient times. It can live for approximately a thousand years and it is quite resistant to adverse conditions. Its leaves contain important components that make them useful for medicinal purposes. In addition, its seeds have also been used as a therapeutic agent in traditional Chinese medicine. *G. biloba* extracts are usually used in standardized dosage forms in medicinal preparations. Today, the preferred form is a standardized extract of *G. biloba* called Tebonin Egb761.

Studies have shown that *G. biloba* leaf extract is effective in treating symptomatic relief of mild to moderate cerebral insufficiency in humans. It provides effective treatment in both Alzheimer's and vascular dementia patients. The herbal extract can also have positive effects on the quality of life in healthy individuals. *G. biloba* is effective against inner ear disorders and provides protection against endothelial damage. Besides, scientific studies have demonstrated that it has antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, antidiabetic, anticancer, neuroprotective, cardioprotective, and many other effects. *G. biloba* is considered an important nutraceutical due to its scientifically proven effects. There is a growing interest in the scientific community regarding this plant.

In this study, a review was made by compiling the data obtained from the literature on the "botanical characteristics", "history", "bioactive components", and "biological activities" of the *G. biloba* species.

Keywords: Ginkgo Biloba, Ethnobotany, Biological Activity

1. Bezmi Alem Foundation University, Faculty of Pharmacy, Asst. Prof., dinceldmt@hotmail.com ORCID ID: 0000-0001-8319-9307
2. - aydemirgurkan@hotmail.com, ORCID ID: 0009-0001-9730-200X
3. Kocaeli Health and Technology University, Avrupa Vocational School, Lecturer, onur.altinbasak@kocaelisaglik.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7167-7663 Kocaeli Health and Technology University, Faculty of Pharmacy, Asst. Prof., betul.altinbasak@kocaelisaglik.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-9250-776X
4. Kocaeli Health and Technology University, Faculty of Pharmacy, Asst. Prof., betul.altinbasak@kocaelisaglik.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-9250-776X
5. Kocaeli Health and Technology University, Faculty of Pharmacy, Prof. Dr., pelin.mayda@kocaelisaglik.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6998-5421

ABSTRACT

Ginkgo biloba L. türünün geçmişi çok eskilere dayanmaktadır. Yaklaşık bin yıl yaşayabilmekte olup, olumsuz koşullara karşı oldukça dayanıklıdır. Yaprakları bitkiyi tıbbi açıdan faydalı kılan önemli bileşenler taşımaktadır. Ayrıca tohumları geleneksel Çin tıbbında terapötik bir ajan olarak da kullanılmıştır. *G. biloba* ekstraktları genellikle tıbbi müstahzarlarda standartlaştırılmış dozaj formlarında kullanılır. Günümüzde, *G. biloba* türünün standartlaştırılmış bir özü olan Tebonin Egb761 tercih edilmektedir.

Çalışmalar, *G. biloba* yaprağı ekstraktının insanlarda hafif ila orta dereceli serebral yetmezliğin semptomatik tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Alzheimer ve vasküler demans hastalarında da etkin tedavi sağlamaktadır. Bitki ekstresi ayrıca sağlıklı bireylerde yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir. *G. biloba*, iç kulak rahatsızlıklarına karşı etkilidir ve endotel hasarına karşı koruma sağlar. Ayrıca bilimsel çalışmalar antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antibakteriyel, antidiyabetik, antikanser, nöroprotektif, kalp koruyucu ve daha birçok etkiye sahip olduğunu göstermiştir. *G. biloba*, bilimsel olarak kanıtlanmış etkileri nedeniyle önemli bir nutrasötik olarak kabul edilir. Bilim camiasında bitkiye artan bir ilgi vardır.

Bu çalışmada *G. biloba* türünün "botanik özellikleri", "tarihçesi", "biyoaktif bileşenleri" ve "biyolojik aktiviteleri" ile ilgili literatürden elde edilen veriler derlenerek bir inceleme yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ginkgo Biloba, Etnobotanik, Biyolojik Aktivite

Introduction

All living things in nature are in balance. In mythology, plants are seen as the most precious gift given to man by the gods. Plants have been an integral part of human existence since the beginning of time, with a longstanding relationship between humans and plants. According to archeological findings from ancient times, people benefited from plants to obtain food and to eliminate health problems (Balkaya & Yanmaz, 2001; Faydaoğlu & Sürücüoğlu, 2011; Gezgin, 2006; Koçyiğit, 2005). *G. biloba* L. has gained the attention of researchers due to its medicinal importance.

G. biloba is called 'Tapınak ağacı, Fosil ağaç, Çin yelpazesı, Fil kulağı, Kız saçı, Mabet ağacı, Gümüş kayısı' in Turkish and 'Maidenhair tree, Living fossil, Temple balm, Duck foot tree, Silver apricot, Ginkgo balm, Kew tree' in English (Barnes et al., 2007; Demirezer et al., 2012; WHO, 1999).

G. biloba has been used by humans for various benefits since ancient times. It was mainly used in traditional Chinese medicine for asthma, cardiovascular disorders, cough, and expectorant remedies (Barnes et al., 2007).

G. biloba is widely used worldwide for age-related memory impairment and dementia, due to its effects on cerebral blood vessels, thanks to its components such as flavonoids and terpenic lactones (Bikram et al., 2008; Escop & Phytotherapy, 2003; Fei et al., 2008). It is also used as a therapeutic agent for memory loss, concentration problems, depression, dizziness, tinnitus, headache, Raynaud's disease, peripheral arterial occlusive disease such as post-phlebotic syndrome, improving pain-free walking distance, and treating cardiovascular disorders (WHO, 1999).

This study compiles information from the literature on the "botanical characteristics," "historical use," "bioactive components," and "biological activities" of *G. biloba* species.

1. General Information About the Plant

1.1. The Distribution of *Ginkgo biloba* L.

G. biloba belongs to the family Ginkgoaceae and is the only genus in this family. The only species in this genus is *G. biloba*. It is native to China and grows in a temperate coastal climate. Also, it grows naturally in Japan, Asia, Europe, and America (Barnes et al., 2007; Demirezer et al., 2012; WHO, 1999). It has no natural distribution in Turkey. It is grown for landscaping in parks and gardens.

1.2. Botanical Features

G. biloba trees can reach heights of approximately 30-40 meters, can extend up to 70 m and their branches can spread up to 8 meters. The stem up to 500 cm wide in diameter (Lin et al. 2022). Its leaves are fan shaped, feathery and have a soft texture *G. biloba* is named after its two-lobed leaves (**Figure 1**). It is a deciduous tree with long-stalked, bilobed, 6-9 cm wide leaves that turn yellow in autumn (Barnes et al., 2007). The bark of trees appears in shades of light grey or greyish brown, with a distinctive longitudinal fissured texture, particularly noticeable on mature trees. When young, the long shoots of trees have a pale brownish-yellow color that gradually transforms into a grey hue as they mature. The internodes of these shoots range from 1.5 to 4 cm in length. The short shoots of trees are characterized by a blackish-grey coloration and feature dense, irregularly shaped leaf scars that are elliptic in form. Additionally, certain branches of the Ginkgo tree have a unique growth pattern resembling stalactites, which are commonly referred to as 'chichi' (Lin et al., 2022). The tree exhibits a dioecious nature, meaning that it has separate male and female individuals. The male cones of the tree are ivory-colored and measure approximately 1.2 to 2.2 cm in length. Within these cones, the pollen sacs take the shape of boats and have widely gaping slits, allowing for the release of pollen (Zhou et al., 2020).

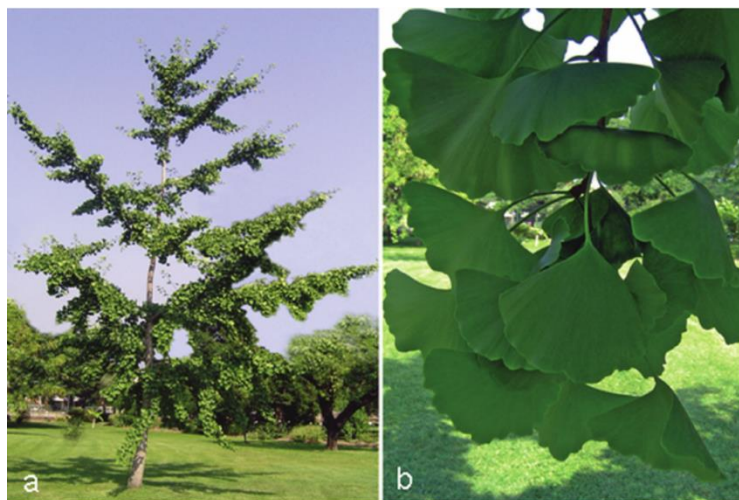


Figure 1: *G. biloba* tree (a) and leaves (b) (Iriti et al., 2010).

1.3. Registered Pharmacopoeias and Monographs

- American Herbal Pharmacopoeia
- British Herbal Pharmacopoeia
- Martindale 35th edition
- European Pharmacopoeia
- WHO Monographs

- Commission E Monographs
- ESCOP Monographs
- British Pharmacopoeia
- German Pharmacopoeia
- United States Pharmacopeia (Barnes et al., 2007; Demirezer et al., 2012).

1.4. The Distribution of *Ginkgo biloba* L.

The traditional use of *G. biloba* for medicinal purposes dates back to 2800 BC. In traditional Chinese medicine, the seeds and leaves are used for therapeutic purposes. The seeds of *G. biloba* have been used in traditional Chinese medicine as a cough suppressant, expectorant, and for asthma and bladder inflammation. The leaves have been used for asthma and cardiovascular disorders. Also, Materia Medica contains information that the seeds of *G. biloba* are used to treat fungal infection wounds (Barnes et al., 2007; Liu et al., 2022).

1.5. Chemical Composition

The chemical structures of the major compounds contained in the plant are shown in **Figure 2**.

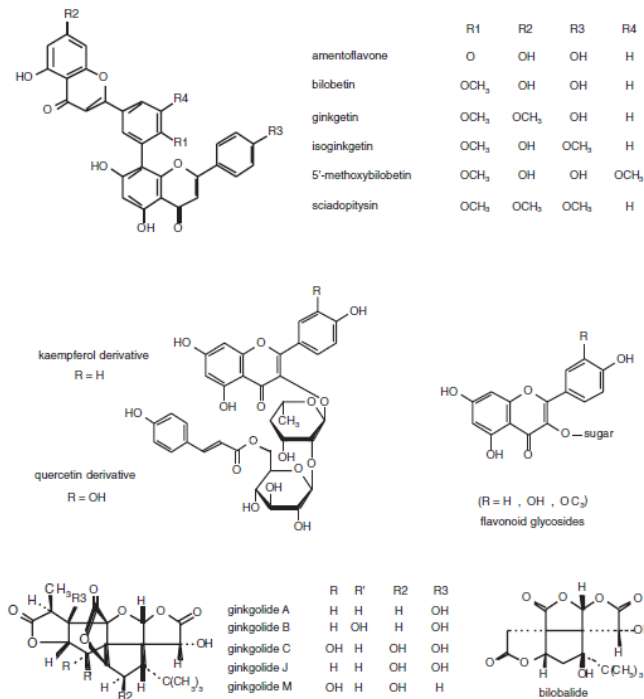


Figure 2. Representative structures of the major and characteristic components of *G. biloba* (WHO, 1999)

Major compounds found in the seeds of the plant:

- Alkaloids: Ginkgotoxin.
- Aminoacids: Cyanogenic glycosides, ginkgolic acids, ginkbilobin.

Major compounds found in the leaves of the plant:

- Amino acids: 6-Hydroxykynurenic acid, a tryptophan metabolite.

- Flavonoids: Dimeric flavones (e.g. amentoflavone, bilobetin, ginkgetin, isoginkgetin, sciadopitysin); Flavonols (e.g. quercetin, kaempferol) and their glycosides and coumaroyl esters.
- Proanthocyanidins: Terpenoids Sesquiterpenes (e.g. Bilobalide), diterpenes (e.g. Ginkgolides A, B, C, J, M) and triterpenes (e.g. Sterols).
- Other compounds: Benzoic acid, ginkgolic acids, 2-hexenal, polyprenols (e.g. di-trans-poly-cis-octadecaprenol), sugars, waxes, peptides (Barnes et al., 2007; Demirezer et al., 2012; WHO, 1999).

1.6. Effects and Medical Uses

According to investigations, *G. biloba* has effects on cerebral circulation disorders, lack of concentration, memory problems, energy deficiency, fatigue, anxiety, depressive symptoms, headaches, and dizziness. Additionally, it is also used for the treatment of degenerative or multi-infarct dementia. *G. biloba* is also used in the treatment of tinnitus due to its vasodilator and blood viscosity-reducing effects (Blumenthal et al., 2000; Çekkayan et al., 1996; Çelik & MB, 2002; Escop & Phytotherapy, 2003; Le Bars et al., 1997; Schulz, 2003; Singh et al., 2008).

Tebonin Egb761 (*G. biloba* extract) is also used in vertebrobasilar insufficiency due to its ability to reduce vertigo symptoms. It is known that *G. biloba* also has effects on vascular structures, blood elements, and body fluids. *G. biloba* can regulate blood flow and viscosity, leading to vasoregulatory effects. Ginkgolide B, one of the components of *G. biloba*, acts as an anti-aggregant especially by antagonizing the platelet-activating factor (PAF). Additionally, *Ginkgo* has high antioxidant activity (Demirezer et al., 2012; Kızkın et al., 2003; Kleijnen & Knipschild, 1992; McKenna et al., 2001; WHO, 1999). Also, observations have shown that the plant extract used for a short period of time has positive effects in improving the quality of life on healthy individuals. It has been determined that it leads to an increase in both motor functions and emotional development. It also improves painless walking distance in individuals with peripheral artery occlusive diseases such as intermittent claudication, Raynaud's disease, acrocyanosis, and post-phlebotic syndrome. Clinical studies have confirmed the effectiveness of *Ginkgo* in treating patients with Alzheimer's and vascular dementia (WHO, 1999).

1.7. General information: Preparations Containing *G. biloba* Extract

Film-coated tablets and oral drops containing *G. biloba* extract are commonly used for cerebral performance disorders, memory loss, tinnitus, and concentration disorders (Demirezer et al., 2012; WHO, 1999)

1.7.1. Contraindication

G. biloba extract should not be used in cases of hypersensitivity to any of the ingredients present in the extract (Blumenthal et al., 1998; Demirezer et al., 2012).

1.7.2. Warnings and Precautions.

Children under the age of 12 are not recommended to use it because there is a lack of sufficient clinical studies for this age group. The underlying cause of the cerebral symptoms should be identified before using *G. biloba* for treatment. (Demirezer et al., 2012; Escop & Phytotherapy, 2003). The use of *G. biloba* is not recommended in pregnant and lactating women due to limited

clinical studies (Demirezer et al., 2012; WHO, 1999). It should be discontinued at least 3 days before surgical and dental procedures in case of postoperative bleeding (Demirezer et al., 2012). If side effects occur, dosage should be reduced or use should be stopped directly (Blumenthal et al., 1998; Demirezer et al., 2012).

1.7.3. Side Effects

G. biloba should not be used in individuals taking blood clotting-inhibiting drugs at high doses due to the increased risk of bleeding (WHO, 1999). It can cause allergic reactions. When administered intravenously, it can cause allergy to the skin and irritation in the veins (Bressler, 2005). If *G. biloba* seeds are consumed excessively, tonic-clonic seizures and loss of consciousness may occur due to the ginkgotoxin present only in the seeds. There is a possibility of experiencing side effects such as nausea, diarrhea, vomiting, restlessness, and headache (Blumenthal et al., 1998; Bressler, 2005).

1.7.4. Dosage, Usage Form, and Duration of Use

Standardized extracts are generally used as dosage forms. It contains 22-27% flavone glycosides and 5-7% terpene lactones. These compounds comprise approximately 2.8-3.4% ginkgolides A, B, C, and 2.6-3.2% bilobalide. The level of ginkgolic acid is below 5 mg/kg. It is recommended to use the patented standard extract, Tebonin Egb761, in most preparations (WHO, 1999).

G. biloba dry extract can be used orally, 1 tablet (120-240 mg) 2-3 times a day. *G. biloba* liquid extract can be taken in oral drop form, 0.5 mL (1 mL approximately 20 drops, equivalent to 120-240 mg extract 1:1) 3 times a day. The duration of treatment with *G. biloba* depends on the severity of symptoms and should be used for a minimum of 6-8 weeks in chronic patients (Demirezer et al., 2012; WHO, 1999).

In case of cognitive impairment: 120–240 mg dry extract of the leaf extract is given orally in two or three divided doses. Clinical trials of standardized extracts of *G. biloba* leaves have used oral doses ranging from 120-240 mg per day, usually for 8-12 weeks, although some studies have continued treatment for up to 24 or 52 weeks.

In case of peripheral arterial occlusive disease and vertigo/tinnitus: The recommended oral dosage of the dried leaf extract is divided into two or three doses, with each dose containing 120-160 mg of the extract. It has been determined that in clinical studies related to peripheral artery occlusive disease, 120-160 mg of extract has been used in oral doses for 3-6 months.

The effect on the central nervous system: The decrease in membrane fluidity in synaptic cells occurs through neural membrane peroxidation, which leads to a decrease in the efficiency of the dopamine transporter. The reduction in membrane fluidity can be prevented by the application of GBE (*G. biloba* extract) at doses ranging from 2 to 16 mg/mL (Ramassamy et al., 1993).

Effect of apoptosis on cancer cells: Treatment with GBE at a dose of 10 µg/mL for 30-60 minutes on cancer cells reduced apoptosis by 20% (Ergun et al., 2005).

2. Biological Activities of *G. biloba*

2.1. Antioxidant Activity

In a study by Dong et al. the effects of *G. biloba* extract on EPC (Endothelial Progenitor Cell), aging was investigated. The results suggest that *G. biloba* extract may increase Akt (protein kinase B) phosphorylation in EPCs which could lead to increased TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) phosphorylation. It has been demonstrated that increased phosphorylation of TERT can prevent the onset of EPC aging by increasing telomerase activity (Dong et al., 2007).

A study by Chen et al. investigated the effects of *G. biloba* extract on EPC aging. As a result, Chen et al. demonstrated that *G. biloba* extracts increased EPC numbers in a dose- and time-dependent manner, as seen in the study by Dong et al. They also found that the extract increased cell proliferation, migration, and in vitro angiogenesis capacity (Chen et al., 2004).

In a study by Ren et al., crude GBPS (*G. biloba* polysaccharides) were obtained from GBL (*G. biloba* leaves) using various methods. When examining their ability to scavenge superoxide and ABTS radicals, it was found that they exhibited significant antioxidant activity. Additionally, it has been found that GBPSs stimulate the production of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , and IL-6 (Ren et al., 2019).

In a study by Ellnain-Wojtaszek et al., different antioxidant compounds were extracted from *G. biloba* leaves using various solvents such as flavonoids, proanthocyanidins, and flavonoid derivatives. The most effective phenolic compound among these is quercetin. On the other hand, catechin has the longest radical scavenging time. The different groups and bonds on the compounds affect their antioxidant properties (Ellnain-Wojtaszek et al., 2003).

Di Meo et al. conducted an analysis to identify the molecules responsible for the antioxidant effects of Tebonin Egb761 by examining its ability to protect SK-N-BE cells against apoptosis induced by oxidative stress. Neurons have a limited capacity for renewal, so they are very sensitive to oxidative stress. Therefore, reducing oxidative stress and preventing apoptosis are thought to potentially prevent neurodegeneration. (Di Meo et al., 2020).

Chao et al. investigated the effects of *G. biloba* extract on cytoprotective factors in rats with duodenal ulcers. As a result, *G. biloba* extract improved the repair of the duodenal mucosa in duodenal ulcer rats. It increased PGE2 levels and SOD activity through cytoprotective and antioxidant actions. Thus, the antioxidant and free radical scavenging activity of *G. biloba* has been demonstrated once again (Chao et al., 2004).

In a study by Sadowska et al., they aimed to test the effects of a six-week supplementation of a standardized *G. biloba* extract at 160 mg/day with a placebo on aerobic performance, blood antioxidant capacity, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level. Six weeks of GBE supplementation may improve endurance performance and offer slight neuroprotection through exercise-induced BDNF production and increased blood antioxidant capacity. (Sadowska-Krępa et al., 2017).

Naik et al. investigated the antioxidant activity of *G. biloba* pyrosomes in rat brains through a study. *G. biloba* pyrosomes were administered to Wistar rats at 50 mg/kg and 100 mg/kg for 7 and

14 days respectively. The *G. biloba* phytosome treatment increased the activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase in all brain regions. Thus, it has been determined that it exhibits antioxidant activity (Naik et al., 2006).

2.2. Anti-inflammatory Activity

In a study by Chu et al., the anti-inflammatory activity of the *G. biloba* plant was investigated, and it was found that Ginkgolide B is a potent anti-inflammatory agent. It is also known to inhibit thromboxane A₂, an important factor in the pathogenesis of asthma. Treatment with ginkgolide B leads to a significant decrease in eosinophil count. As a result, treatment with ginkgolide B leads to a significant decrease in eosinophil count, which effectively inhibits the increase of T-helper 2 cytokines such as interleukin (IL)-5 and IL-13 in bronchoalveolar lavage fluid. Furthermore, Ginkgolide B has significantly inhibited ovalbumin-induced eosinophils in lung tissue and excessive mucus secretion by goblet cells in the respiratory tract. These results suggest that Ginkgolide B may be beneficial for asthma treatment (Chu et al., 2011).

Yao et al. conducted a study to examine the preventive effects of *G. biloba* extract on LPS-induced ALI in mice. Pre-treatment with *G. biloba* extract in these mice significantly reduced MPO activity and neutrophil infiltration. In addition, *G. biloba* extracts successfully prevented lung tissue damage. It is known that pro-inflammatory cytokines, especially TNF- α , IL-1 β , and IL-6, contribute to the early development of inflammation. LPS (lipase) induces a significant increase in their levels. *G. biloba* extract down-regulated the secretion of TNF- α , IL-1 β , and IL-6. In the LPS-induced group, increased NF- κ B p65 activity was subjected to pretreatment with *G. biloba* extract. As a result, it was observed that NF- κ B p65 expression was inhibited. In addition, COX-2 plays a role in lung damage. *G. biloba* extract also prevented the increase in COX-2 activity caused by LPS in the mouse ALI model. These results demonstrate that *G. biloba* extract has a protective effect on LPS-induced ALI (Xin et al., 2015).

Tao et al. conducted studies to evaluate the anti-inflammatory active compounds in *G. biloba* and elucidate the associated molecular mechanisms. The biological effects of different *G. biloba* extracts were evaluated in an ovalbumin-induced allergic mouse model. It has been observed that anti-inflammatory compounds are present in the ethyl acetate phase of the extract analyzed by HPLC-MS. The biflavonoids suppressed abnormal expression of the Akt and p38 pathways in HNE-stimulated A549 cells. They reduced inflammatory cells and cytokines. The results indicate that biflavones contained in *G. biloba* can inhibit leukocyte elastase activity. This indicates that *G. biloba* may be a functional food for the treatment of respiratory inflammation (Tao et al., 2019).

2.3. Antiviral Activity

In a study by Haruyama & Nagata, the infectivity of influenza viruses was investigated in Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells treated with *G. biloba* leaf extract (Egb). Egb was applied to the cells before exposure to viruses, and their infectivity was significantly reduced. Egb inhibited viral infection in a dose-dependent manner. The inhibitory effect of Egb has been observed against influenza A (H1N1 and H3N2) and influenza B viruses. These findings indicate that Egb inhibits the initial stage of influenza virus infection before the virus enters the cytoplasm. According to all these findings, Egb contains an anti-influenza virus substance that directly affects influenza virus particles and disrupts the hemagglutinin function in adsorption to host cells (Haruyama & Nagata, 2013).

In a study by Liu et al. EGb 50, an herbal agent, possesses potential anti-inflammatory properties by inhibiting the activation of microglia induced by the NLRP3 inflammasome. Therefore, EGb has the potential to contribute to the reduction of inflammatory and oxidative stress disorders caused by SARS-CoV-2, while also helping to mitigate the deregulation of the renin-angiotensin system (RAS) (Liu et al., 2018). The peptides derived from EGb can inhibit the ACE activity effectively, and the extract can lower blood pressure by reducing the vasoconstrictive effects of Ang II levels. This discovery provides evidence for the beneficial effect of EGb in protecting against acute lung injury (ALI) mediated by Ang II during COVID-19 (Liskova et al, 2021).

2.4. Activity on Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction

Cohen et al. investigated the activity of *G. biloba* on antidepressant-induced sexual dysfunction. Sexual dysfunction is a significant problem for patients taking antidepressant drugs, particularly SSRIs. This study found that *G. biloba* was 84% effective in alleviating antidepressant-induced sexual dysfunction. This study showed that *G. biloba* was 84% effective in alleviating antidepressant-induced sexual dysfunction. The sensitivity of women to the sexually enhancing effects of *G. biloba* was found to be higher than that of men. This rate is 76% in men and 91% in women. *G. biloba* has been shown to have a positive effect on all four stages of the sexual response cycle: excitement, plateau, orgasm, and resolution. No side effects have been reported with the use of *G. biloba* and it appears to be compatible with antidepressant treatment. In addition, many patients have reported an improvement in their mental clarity and memory with the use of *G. biloba* (Cohen & Bartlik, 1998).

2.5. Antibacterial Activity

The antibacterial activity of *G. biloba* methanol, ethanol, chloroform, and hexane extracts against microorganisms was investigated by Sati et al. According to the results, the methanol extract showed the highest activity among all tested extracts and inhibited the growth of all bacterial strains. Furthermore, it was observed that there was no uniform response among bacterial species in terms of sensitivity in different extracts. It is observed that small amounts of crude extracts of *G. biloba* leaves have inhibitory activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria (Sati & Joshi, 2011).

2.6. Antidiabetic Activity

The effect of GBE on hyperglycemia, lipid profile, enzymatic and non-enzymatic antioxidants in STZ-induced diabetic rats was studied by Cheng et al. According to the results, GBE has the potential to prevent insulin resistance and is a promising antidiabetic drug was also supported. Diabetes is often accompanied by dyslipidemia, which is characterized by elevated levels of hyperglycemia, TC, LDL, VLDL, and TG, and decreased levels of HDL. The altered serum lipid profile had returned to normal after treatment with GBE. Additionally, hyperglycemia is the main cause of high levels of free radicals. Tissue MDA content is the final product of lipid breakdown caused by oxidative stress. After GBE treatment, the decreased MDA level also demonstrated the antioxidant activity of GBE (Cheng et al., 2013). In another study conducted by Wang et al., the effectiveness of *G. biloba* was assessed in patients with early-stage DN. It has been proven that *G. biloba* can reverse the increase in fasting blood glucose, 24-hour urine protein, blood urea nitrogen, and creatinine, and improve the changes in kidney histology in rats with DN. Furthermore, *G. biloba* can reduce the expression of E-cadherin, alpha smooth muscle actin, and snail in diabetic renal cortex and decrease

the phosphorylation levels of AKT, mTOR, and p70S6K. Blocking the Akt/mTOR signaling pathway can prevent renal fibrosis in rats with DN. It has been found that *G. biloba* can also alleviate albuminuria impairment in type 2 diabetes patients. Thus, it has been demonstrated that *G. biloba* is promising for the early stage of DN. Zhou et al. investigated the effect of *G. biloba* extract (GBE) on glucose intolerance caused by hyperinsulinism in hepatocytes. In this study, a control group treated with thiazolidinedione (TZD), specifically rosiglitazone, was also included to better understand the effectiveness. The data showed that GBE suppressed glucose uptake under normal conditions, but significantly improved glucose tolerance under insulin-resistant conditions. Additionally, after gene expression analysis, it was found that the effects of GBE were mainly manifested by stimulating the transcription of IRS-2. It has been suggested that GBE treatment can prevent drug-induced obesity. Because TZDs can cause weight gain. According to the data, it has been demonstrated that GBE has the potential to prevent insulin resistance and is a promising anti-diabetic drug (Zhou et al., 2011).

2.7. Neurological Activity

A study to confirm whether the alpha-2 adrenergic activity is involved in the facilitating effects of *G. biloba* extract on prefrontal cognitive function by Zhang et al. The data demonstrate that a single dose of Egb reverses yohimbine-induced working memory impairment, and this effect is associated with the stimulation of prefrontal postsynaptic alpha-2 adrenoceptors. Age-related deficits in working memory are associated with decreased activation of these adrenoceptors. Therefore, using *G. biloba* extract may improve working memory performance in elderly animals and patients with Alzheimer's disease (Zhang & Cai, 2005).

Spiegel et al. evaluated the effects of Tebonin Egb761 at a daily dose of 240 mg on tinnitus and vertigo associated with dementia. It has been demonstrated that Tebonin Egb761 is clearly superior to a placebo in reducing both tinnitus and dizziness. As a result of using Tebonin Egb761, a significant decrease in tinnitus severity, ranging from 27% to 40% above the placebo effect, was observed. The effects of dizziness are less pronounced. In conclusion, it has been proven that Tebonin Egb761 in daily doses of 240 mg can reduce both tinnitus and dizziness in dementia patients through various mechanisms (Spiegel et al., 2018).

Zheng et al. investigated the activity of *G. biloba* extract for tardive dyskinesia. According to the data, Egb is a potent antioxidant with neuroprotective effects mediated by increasing BDNF levels. Possible mechanisms of *G. biloba* in treating TD may include direct scavenging of free radicals and indirect inhibition of free radical formation. Thus, it can reduce oxidative stress. Also It can increase BDNF levels and reduce the possibility of neurotoxicity. In conclusion, it has been shown that 240 mg/day of *G. biloba* may be effective and safe in improving TD symptoms in patients with schizophrenia (Zheng et al., 2016).

In a randomized controlled trial involving 157 patients with TD, a standardized *G. biloba* leaf extract known as Egb-761 has been found to be effective in the treatment of TD. Compared to the placebo, treatment with Egb-761 at week 12 significantly reduced the involuntary movement score (Liang et al.).

Two separate studies conducted by Rabiei et al. and Tanaka et al. examined the effects of *G. biloba* extract on Parkinson's disease. The positive effect of Tebonin Egb761 on PD may be attributed to its ability to inhibit MAO activity, which is a potential mechanism for this effect. This MAO enzyme

triggers the formation of free radicals that damage nigrostriatal neurons by metabolizing DA. Pre-treated with Tebonin Egb761, preventive effect was also observed against MPP⁺ that increases MAO activity in mice. As a result, *G. biloba* demonstrates its effect on PD by preventing oxidative stress and mitochondrial dysfunction (Rabiei et al., 2019; Tanaka et al., 2013).

When examining the studies of Zhang, Liu, DeKosky, and Singh related to Alzheimer's disease in 4 separate ways, some contradictory results have been reached. Treatment with GBEs in combination with drug therapy has shown improvement in cognitive and daily activities, and the effect has been dose-dependent. Significant efficacy has only been observed when high daily doses (240 mg) are used. In patients treated with GBE, adverse effects related to dizziness, tinnitus, headache, and angina pectoris symptoms were reduced compared to placebo. *G. biloba* extracts have been reported to improve cognitive function and quality of life, but some studies have also reported that they cannot prevent the progression of Alzheimer's disease. According to various studies, the results are variable. Most of the studies that resulted in positive outcomes in Alzheimer's disease have used GBE doses above 240 mg/day and a long-term treatment period of 22-24 weeks. Negative results have generally been observed with a dose of 120 mg/day or shorter treatment duration in studies (DeKosky et al., 2008; Liu et al., 2022; Singh et al., 2019; Zhang et al., 2016).

Beck et al. investigated the effects of Tebonin Egb761 on prefrontal dopamine-dependent cognitive functions. In addition to cognitive control, it is assumed that stress responsivity is related to prefrontal dopamine and decreases with age. In conclusion, according to this study, Tebonin Egb761 enhances cognitive flexibility and processing efficiency without causing changes in brain activation. These effects are consistent with a mild increase in prefrontal dopamine (Beck et al., 2016).

Cho et al. aimed to investigate the neuroprotective effect of GBE against hypoxic damage in retinal ganglion cells (RGC). Oxidative stress due to hypoxia and impaired microvascular circulation is associated with the pathogenesis of glaucoma. The results have shown that GBE has a neuroprotective effect on retina ganglion cells against both in vitro and in vivo hypoxic damage (Cho et al., 2019).

Yang et al. investigated the neuroprotective effects of GBE and one of its important components, Ginkgolide B (GB), against oxygen-glucose deprivation and glucose damage. The results showed that GBE has preventive effects on neuronal cell death and improves the function of brain capillary endothelial monolayers after in vitro OGD/R (oxygen-glucose deprivation/reoxygenation) injury. Therefore, GBE can be used as an effective neuroprotective agent for acute ischemic stroke (Yang et al., 2018).

An et al. aimed to investigate the changes in Bax and Bcl-2 expression levels in brain regions associated with TD and the effects of Tebonin Egb761 on Bax and Bcl-2 levels in their study. Teeth grinding disorder (TD) is found to be associated with increased empty chewing movements (VCM), increased proapoptotic Bax protein expression, decreased antiapoptotic Bcl-2 protein expression, and increased Bax/Bcl-2 ratio. Tebonin Egb761 treatment reversed the increase in empty chewing movements, reduced Bax expression, increased Bcl-2 expression, and decreased the Bax/Bcl-2 ratio. These results indicate that long-term haloperidol administration may affect Bcl-2 expression and promote neuronal apoptosis in the basal ganglia. The antiapoptotic effects of Tebonin Egb761 through Bcl-2 pathway can explain the symptom improvement observed in rats with haloperidol-induced TD (An et al., 2016).

Yuan et al. investigated the effectiveness of *G. biloba* extract in the treatment of dementia. According to current evidence, GbE at doses higher than 200 mg/day (mostly 240 mg/day) administered for 22 weeks or longer, may have potentially beneficial effects on cognitive performance and activities of daily living in dementia treatment compared to placebo. There is insufficient evidence to support the positive effects of GbE administered for less than 22 weeks. Current evidence shows that consistently using a GbE dose lower than 200 mg/day may not be sufficient to provide clinically significant effects in the treatment of dementia. In conclusion, GbE has potentially beneficial effects for individuals with dementia when administered at doses higher than 200 mg/day for at least 5 months (Yuan et al., 2017).

Hilton et al. investigated the effectiveness of *G. biloba* in patients with tinnitus. There is no evidence to support the effectiveness of *G. biloba* in patients with primary tinnitus. In patients with vascular dementia and Alzheimer's disease who received *G. biloba*, a small but statistically significant reduction of 1.5 and 0.7 points was observed, respectively. In conclusion, *G. biloba* has been found effective for tinnitus in people with vascular dementia and Alzheimer's disease (Hilton et al., 2013).

2.8. Anticancer Activity

Bai et al. has investigated the effects of *G. biloba* extract on cell apoptosis and G0/G1 cycle in gastric cancer cells. The anticancer activity of Tebonin Egb761 is widely used in the treatment of various cancers. According to this study, after 48 hours of treatment, the data revealed that Tebonin Egb761 significantly suppressed the proliferation of human gastric cancer AGS cells in a dose-dependent manner. Tebonin Egb761 at a concentration of 80 mg/L increased the number of cells in the G0/G1 phase and decreased the cells in the G2/M and S phases. In addition, Tebonin Egb761 treatment significantly increased the apoptosis rate of AGS cells. In conclusion, Tebonin Egb761 can induce apoptosis in human gastric cancer cells through various mechanisms and exhibit anticancer activity by causing cells to remain in G0/G1 phase (Bai et al., 2015).

Cao et al. investigated the activity of *G. biloba* exocarp extracts on inducing apoptosis in Lewis Lung Cancer Cells (LLC) involving MAPK signaling pathways. This study has shown that GBEE (50-200 mg/kg) has dose-dependent inhibitory effects on the growth of LLC-transplanted tumors. As a result, GBEE induces apoptosis in LLC cells through the mitochondrial-mediated intrinsic pathway and the death receptor-mediated extrinsic pathway, which may be closely related to the regulation of MAPK signaling pathways by various mechanisms (Cao et al., 2017).

Wang et al. have investigated the anticancer effect of Tebonin Egb761 on hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines in their study. They found that Tebonin Egb761 inhibited cancer cell growth, reduced cell viability, and supported apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. Additionally, Tebonin Egb761 dose-dependently reduced the proliferation of human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells and increased their apoptosis. In addition, it has been observed that Tebonin Egb761 exerts an anticancer effect on HepG2 cells by activating p53 and inhibiting nuclear factor (NF)- κ B signaling pathways. In conclusion, Wang et al. determined that Tebonin Egb761 inhibited the proliferation and induced apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the NF- κ B/p53 signaling pathway (Wang et al., 2020).

DeFeudis et al. investigate the activity of *G. biloba* extracts on cancer in their study. In this study, ginkgolide B inhibited the growth of a highly aggressive human breast cancer cell line in mice.

In addition, exposure of bladder cancer cells to a Ginkgo extract has elicited an adaptive transcriptional response that prevents DNA damage. In humans, Ginkgo extracts also inhibit the formation of oxidative stress effects caused by radiation-induced clastogenic factors and ultraviolet light, which may be associated with anticancer activity (DeFeudis et al., 2003).

Liu et al. investigated the anti-metastatic effect of Tebonin Egb761 on colorectal cancer cells in their study. The treatment of colorectal cancer cells with Tebonin Egb761 has been shown to induce inhibition of cell migration and invasion ability in a concentration-dependent manner. As a result, Tebonin Egb761 has been shown to upregulate LincRNA-p21 expression in a dose- and time-dependent manner. Therefore, Tebonin Egb 761 may be a promising treatment regimen for colorectal cancer (Liu et al., 2017).

Pretner et al. aimed to determine the role of PBR in cancer and the possible anticancer effects of Tebonin Egb761 against it in their study. Treatment with Tebonin Egb761 reduced PBR mRNA levels and inhibited the proliferation of breast, glioma, and hepatocarcinoma cell lines. As a result, treatment with Tebonin Egb761 is believed to be beneficial in preventing or treating cancer metastasis by reducing PBR overexpression (Pretner et al., 2006).

Park et al. investigated the anti-cancer effects of *G. biloba* extract in estrogen-independent breast cancer in their study. According to the results, it was shown that the cytotoxic effects of GBE in MDA-MB-231 led to DNA fragmentation at high concentrations (500 and 1000 µg/ml). It has been shown that GBE has chemopreventive effects in estrogen-independent breast cancer through anti-proliferative and apoptotic- inducing activities (Park et al., 2013)

Jiang et al. investigated whether *G. biloba* is an effective agent for reducing the risk of ovarian cancer associated with BRCA1 in their study. GB treatment has shown anti-cancer activities in BRCA1 mutant cells through numerous mechanisms. The results showed that GB found in *G. biloba* may have cancer preventive activities in BRCA1-mutant ovarian epithelial cells (Jiang et al., 2011).

2.9. Cardiovascular Activity

In a study by Koltermann et al., an activity analysis was performed on the effect of *G. biloba* extract on endothelial nitric oxide production. *G. biloba* extract caused acute relaxation of isolated aortic rings and a decrease in in vivo blood pressure dependent on NO in rats. These effects on eNOS are evidence for Tebonin Egb761's protective cardiovascular properties (Koltermann et al., 2007).

2.10. Other Activities

In this study by Cho et al., the effects of Tebonin Egb761 on basal and glutamate-induced activity, as well as tPA (Tissue plasminogen activator) expression in primary cortical neurons of rats were investigated. Given the neurotoxic role of excessive tPA during excitotoxic conditions, Tebonin Egb761 has been shown to provide protective roles in such neural insult situations (Cho et al., 2016).

Al-Attar et al. investigated the effect of *G. biloba* leaf extract on thioacetamide (TAA)-induced experimental liver fibrosis in male albino rats. This study showed that Ginkgo biloba leaf extract has a potential activity against TAA-induced liver fibrosis in male albino rats, and the chemical components of *G. biloba* are effective in modulating oxidative stress induced by TAA (Al-Attar, 2012).

Zhang et al. investigated the efficacy of *G. biloba* in vitiligo patients. It has been found that the antioxidant effect of Tebonin Egb761 on melanocytes is achieved by activating Nrf2. In conclusion, Tebonin Egb761 is able to protect melanocytes against oxidative stress damage by activating the Nrf2-ARE signaling pathway (Zhang et al., 2019).

The effects of *G. biloba* leaf extract on the human red blood cells in the presence of amyloid peptide (Abeta25-35), peroxide and hypotonic stress were investigated by He et al. The results show that *G. biloba* leaf extract has a dual effect on red blood cells, both protective and destructive, depending on whether exogenous stress is present (He et al., 2009).

Logani et al. investigated the potential beneficial actions of *G. biloba* in the treatment of conditions involving cerebral hypoxia. Rats pretreated with Tebonin Egb761 before microinfarction had better cerebral blood flow, higher brain glucose, and higher brain lactate levels than saline-injected controls before microinfarction (Logani et al., 2000).

Ran et al. examined the protective effects of *G. biloba* extract on myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbits. In conclusion, this study demonstrated that *G. biloba* extract has myocardial protective effects by reducing the formation of oxygen-free radicals and increasing the antioxidant capacity of myocardial cells (Ran et al., 2014).

Huang et al. investigated the effects of GBE on aortic dilation and rupture rate of AngII-induced AAAs (abdominal aortic aneurysms). As a result, GBE prevented aortic rupture in hypercholesterolemic mice inoculated with AngII, but this effectiveness was observed only in the early stage of disease development (Huang et al., 2019).

Omidkhoda et al. conducted a comprehensive study to investigate the protective effects of *G. biloba* against natural toxins, chemical toxicity, and radiation. In conclusion, they examined the protective effects of *G. biloba* against natural toxins, chemical toxicities, and radiation. The protective activity of *G. biloba* leaves was found to be effective against some natural toxins such as LPS, LPC, scorpion venom, lantadenes, manyok, gossypol, and aflatoxinB1. It was also found to be significantly effective against the harmful consequences of substances such as metals, ethanol, pesticides, carbon tetrachloride, cigarette smoke, naphthalene, and monosodium glutamate (Omidkhoda et al., 2019).

In the study by Huang et al., the effect of Tebonin Egb761 on cisplatin-induced ototoxicity in rats was investigated. It was found that Tebonin Egb761 provided protection against cisplatin-induced ototoxicity in a rat model (Huang et al., 2007).

Discussion

G. biloba is a unique and entirely distinctive tree that continues to exist today without any close relatives or similar species. *G. biloba* is known to be effective in concentration problems, memory problems, lack of energy, anxiety, headaches, vertigo, tinnitus, depressive symptoms, dementia, Alzheimer's disease, cardiovascular distress, intermittent claudication, Raynaud's disease, as well as improving painless walking distance in people with peripheral artery occlusive disease. Furthermore, positive effects of short-term use of the plant extract to improve the quality of life in healthy individuals have also been observed. Clinical studies have shown that *G. biloba* has very high

antioxidant activity and various effects such as anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, antidiabetic, anticancer, neuroprotective, cardioprotective, and many others.

Although only the leaf extract is used medicinally nowadays, in ancient Chinese medicine, the seeds of *G. biloba* were also used due to their antitussive, expectorant, asthma-preventative, and bladder inflammation-reducing effects.

As seen, the *G. biloba* plant is an important herb with many biological activities, versatile, with a relatively good side effect profile, and is highly demanded in the pharmaceutical industry due to its effects. The *G. biloba* plant has been researched for years and has been utilized for various effects since ancient times. The main components found in this plant are flavonoids and terpenic lactones, and its usage is becoming increasingly widespread, particularly in cases of age-related memory loss and dementia, due to its effects on brain blood vessels. Modern medicine places great emphasis on the use of herbal supplements such as *G. biloba* to improve the quality of life for individuals struggling with neurological disorders like Alzheimer's and dementia. Additionally, it is believed in the scientific community that *G. biloba*, which is one of the longest-living tree species in the world, has other biological activities waiting to be discovered.

References

- Al-Attar, A. M. (2012). Attenuating effect of *Ginkgo biloba* leaves extract on liver fibrosis induced by thioacetamide in mice. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 761450. <https://doi.org/10.1155/2012/761450>
- An, H. M., Tan, Y. L., Shi, J., Wang, Z., Lv, M. H., Soares, J. C., Zhou, D., Yang, F., & Zhang, X. Y. (2016). *Ginkgo biloba* leaf extract and alpha-tocopherol attenuate haloperidol-induced orofacial dyskinesia in rats: Possible implication of antiapoptotic mechanisms by preventing Bcl-2 decrease and Bax elevation. *Phytomedicine*, 23(13), 1653-1660.
- Bai, Y., Zhao, F., Li, Y., Wang, L., Fang, X. J., & Wang, C. Y. (2015). *Ginkgo biloba* extract induce cell apoptosis and G0/G1 cycle arrest in gastric cancer cells. *Int J Clin Exp Med*, 8(11), 20977-20982.
- Balkaya, A., & Yanmaz, R. (2001). Bitki genetik kaynaklarının muhafaza imkanları ve tohum gen bankalarının çalışma sistemleri. *Ekoloji Çevre Dergisi*, 10(39), 25-30.
- Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (2007). *Herbal medicines*. Pharmaceutical press.
- Beck, S. M., Ruge, H., Schindler, C., Burkart, M., Miller, R., Kirschbaum, C., & Goschke, T. (2016). Effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® on cognitive control functions, mental activity of the prefrontal cortex and stress reactivity in elderly adults with subjective memory impairment—a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31(3), 227-242.
- Bikram, S., Pushpinder, K., Gopichand, S. R., & Ahuja, P. (2008). Biology and chemistry of *Ginkgo biloba*. *Fitoterapia*, 79(6), 401-418.
- Blumenthal, M., Busse, W. R., Medizinprodukte, B. f. A. u., & Council, A. B. (1998). *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. American Botanical Council.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., & Brinckmann, J. (2000). *Herbal medicine. Expanded commission E monographs*. Integrative Medicine Communications.
- Bressler, R. (2005). Herb-drug interactions. *Geriatrics*, 60(4).
- Cao, C., Su, Y., Han, D., Gao, Y., Zhang, M., Chen, H., & Xu, A. (2017, Feb 23). Ginkgo biloba exocarp extracts induces apoptosis in Lewis lung cancer cells involving MAPK signaling pathways. *J Ethnopharmacol*, 198, 379-388. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.009>
- Çekkayan, S., Özlüoğlu, L., Yoloğlu, S., Söylemezoğlu, S., & Erpek, G. (1996). Tinnituslu Hastalarda Betahistin ve *Ginkgo Biloba* Ekstresinin Etkinliğinin Karşılaştırılması.
- Çelik, O., & MB, Ş. (2002). Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık İstanbul*, 1, 29.
- Chao, J. C.-J., Hung, H.-C., Chen, S.-H., & Fang, C.-L. (2004). Effects of Ginkgo biloba extract on cytoprotective factors in rats with duodenal ulcer. *World Journal of Gastroenterology*, 10(4), 560.
- Chen, J., Wang, X., Zhu, J., Shang, Y., Guo, X., & Sun, J. (2004). Effects of *Ginkgo biloba* extract on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 43(3), 347-352.
- Cheng, D., Liang, B., & Li, Y. (2013). Antihyperglycemic effect of *Ginkgo biloba* extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *BioMed research international*, 2013.
- Cho, H.-K., Kim, S., Lee, E. J., & Kee, C. (2019). Neuroprotective effect of *Ginkgo biloba* extract against hypoxic retinal ganglion cell degeneration in vitro and in vivo. *Journal of medicinal food*, 22(8), 771-778.
- Cho, K. S., Lee, I. M., Sim, S., Lee, E. J., Gonzales, E. L., Ryu, J. H., Cheong, J. H., Shin, C. Y., Kwon, K. J., & Han, S. H. (2016, Jan). *Ginkgo biloba* Extract (EGb 761®) Inhibits Glutamate-induced Up-regulation of Tissue Plasminogen Activator Through Inhibition of c-Fos Translocation in Rat Primary Cortical Neurons. *Phytother Res*, 30(1), 58-65. <https://doi.org/10.1002/ptr.5500>
- Chu, X., Ci, X., He, J., Wei, M., Yang, X., Cao, Q., Li, H., Guan, S., Deng, Y., & Pang, D. (2011). A novel anti-inflammatory role for ginkgolide B in asthma via inhibition of the ERK/MAPK signaling pathway. *Molecules*, 16(9), 7634-7648.
- Cohen, A. J., & Bartlik, B. (1998). *Ginkgo biloba* for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Journal of sex & marital therapy*, 24(2), 139-143.

- DeFeudis, F. V., Papadopoulos, V., & Drieu, K. (2003, Aug). *Ginkgo biloba* extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam Clin Pharmacol*, 17(4), 405-417. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2003.00156.x>
- DeKosky, S. T., Williamson, J. D., Fitzpatrick, A. L., Kronmal, R. A., Ives, D. G., Saxton, J. A., Lopez, O. L., Burke, G., Carlson, M. C., & Fried, L. P. (2008). *Ginkgo biloba* for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama*, 300(19), 2253-2262.
- Demirezer, L., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., & Şener, B. (2012). *Tedavide Kullanılan Bitkiler FFD Monografileri*.
- Di Meo, F., Cuciniello, R., Margarucci, S., Bergamo, P., Petillo, O., Peluso, G., Filosa, S., & Crispi, S. (2020). Ginkgo biloba prevents oxidative stress-induced apoptosis blocking p53 activation in neuroblastoma cells. *Antioxidants*, 9(4), 279.
- Dong, X. X., Hui, Z. J., Xiang, W. X., Rong, Z. F., Jian, S., & Zhu, C. J. (2007). *Ginkgo biloba* extract reduces endothelial progenitor-cell senescence through augmentation of telomerase activity. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 49(2), 111-115.
- Ellnain-Wojtaszek, M., Kruczyński, Z., & Kasprzak, J. (2003). Investigation of the free radical scavenging activity of *Ginkgo biloba* L. leaves. *Fitoterapia*, 74(1-2), 1-6.
- Ergun, U., Yurtcu, E., & Ergun, M. A. (2005). Protective effect of ginkgo biloba against gossypol-induced apoptosis in human lymphocytes. *Cell biology international*, 29(8), 717-720.
- Escop, & Phytotherapy, E. S. C. o. (2003). *ESCOP Monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products* (2 ed.). George Thieme Verlag.
- Faydaoğlu, E., & Sürücüoğlu, M. S. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 11(1), 52-67.
- Fei, R., Fei, Y., Zheng, S., Gao, Y.-g., Sun, H.-x., & Zeng, X.-l. (2008). Purified polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves inhibits P-selectin-mediated leucocyte adhesion and inflammation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(4), 499-506.
- Gezgin, D. (2006). *Bitki Mitosları*.
- Haruyama, T., & Nagata, K. (2013). Anti-influenza virus activity of *Ginkgo biloba* leaf extracts. *Journal of natural medicines*, 67, 636-642.
- He, J., Lin, J., Li, J., Zhang, J. H., Sun, X. M., & Zeng, C. M. (2009). Dual effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on human red blood cells. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 104(2), 138-144.
- Hilton, M. P., Zimmermann, E. F., & Hunt, W. T. (2013). Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
- Huang, X. F., Zhang, S. Z., You, Y. Y., Zhang, N., Lu, H., Daugherty, A., & Xie, X. J. (2019, Feb). *Ginkgo biloba* extracts prevent aortic rupture in angiotensin II-infused hypercholesterolemic mice. *Acta Pharmacol Sin*, 40(2), 192-198. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0017-7>
- Huang, X., Whitworth, C. A., & Rybak, L. P. (2007, Sep). *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects against cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Otol Neurotol*, 28(6), 828-833. <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e3180430163>
- Iriti, M., Vitalini, S., Fico, G., & Faoro, F. (2010). Neuroprotective herbs and foods from different traditional medicines and diets. *Molecules*, 15(5), 3517-3555.
- Jiang, W., Qiu, W., Wang, Y., Cong, Q., Edwards, D., Ye, B., & Xu, C. (2011, Nov). Ginkgo may prevent genetic-associated ovarian cancer risk: multiple biomarkers and anticancer pathways induced by ginkgolide B in BRCA1-mutant ovarian epithelial cells. *Eur J Cancer Prev*, 20(6), 508-517. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328348fbb7>
- Kızkın, S., İlhan, A., Özışık, H. I., & Özcan, C. (2003). Vertebrobaziler yetmezlikte ginkgo biloba ekstralarının transkraniyal doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi: Ön çalışma. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 10(2).
- Kleijnen, J., & Knipschild, P. (1992, Nov 7). Ginkgo biloba. *Lancet*, 340(8828), 1136-1139. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93158-j](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93158-j)
- Koçyiğit, M. (2005). Yalova ilinde etnobotanik bir araştırma. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,(Basılmamış) Yüksek Lisans Tezi*, 82s.

- Koltermann, A., Hartkorn, A., Koch, E., Fürst, R., Vollmar, A. M., & Zahler, S. (2007, Jul). *Ginkgo biloba* extract EGb 761 increases endothelial nitric oxide production in vitro and in vivo. *Cell Mol Life Sci*, 64(13), 1715-1722. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7085-z>
- Le Bars, P. L., Katz, M. M., Berman, N., Itil, T. M., Freedman, A. M., & Schatzberg, A. F. (1997). A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. *Jama*, 278(16), 1327-1332.
- Liang, T.-W., Tarsy, D., & Marder, S. Tardive dyskinesia: Prevention, treatment, and prognosis.
- Lin, H-Y, Li, W-H, Lin, C-F, Wu, H-R & Zhao, Y-P (2022). International biological flora: *Ginkgo biloba*. *Journal of Ecology*, 110, 951– 982. <https://doi.org/10.1111/1365-2745.13856>
- Liskova, A., Samec, M., Koklesova, L., Samuel, S. M., Zhai, K., Al-Ishaq, R. K., ... & Kubatka, P. (2021). Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111430.
- Liu, F. Q., Gao, Q., Wang, D. D., & Zhang, Z. X. (2018). Effects of GBE50 on LPS/ATP induced NLRP3 inflammasome activation in primary rat microglia. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhongyao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica*, 43(16), 3346-3352.
- Liu, T., Zhang, J., Chai, Z., Wang, G., Cui, N., & Zhou, B. (2017). *Ginkgo biloba* extract EGb 761-induced upregulation of LincRNA-p21 inhibits colorectal cancer metastasis by associating with EZH2. *Oncotarget*, 8(53), 91614-91627. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21345>
- Liu, Y., Xin, H., Zhang, Y., Che, F., Shen, N., & Cui, Y. (2022). Leaves, seeds and exocarp of *Ginkgo biloba* L.(Ginkgoaceae): a comprehensive review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, resource utilization and toxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, 115645.
- Logani, S., Chen, M. C., Tran, T., Le, T., & Raffa, R. B. (2000). Actions of *Ginkgo biloba* related to potential utility for the treatment of conditions involving cerebral hypoxia. *Life Sciences*, 67(12), 1389-1396.
- McKenna, D. J., Jones, K., & Hughes, K. (2001, Sep-Oct). Efficacy, safety, and use of *Ginkgo biloba* in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med*, 7(5), 70-86, 88-90.
- Naik, S. R., Pilgaonkar, V. W., & Panda, V. S. (2006). Evaluation of antioxidant activity of *Ginkgo biloba* phytosomes in rat brain. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(11), 1013-1016.
- Omidkhoda, S. F., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2019). Protective effects of *Ginkgo biloba* L. against natural toxins, chemical toxicities, and radiation: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 33(11), 2821-2840.
- Park, Y. J., Kim, M. J., Kim, H. R., Yi, M. S., Chung, K. H., & Oh, S. M. (2013, Jan). Chemopreventive effects of *Ginkgo biloba* extract in estrogen-negative human breast cancer cells. *Arch Pharm Res*, 36(1), 102-108. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0002-0>
- Pretner, E., Amri, H., Li, W., Brown, R., Lin, C. S., Makariou, E., Defeudis, F. V., Drieu, K., & Papadopoulos, V. (2006, Jan-Feb). Cancer-related overexpression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and cytostatic anticancer effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *Anticancer Res*, 26(1a), 9-22.
- Rabiei, Z., Solati, K., & Amini-Khoei, H. (2019). Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. *Pharmaceutical biology*, 57(1), 355-362.
- Ramassamy, C., Girbe, F., Christen, Y., & Costentin, J. (1993). *Ginkgo biloba* extract EGb 761 or trolox C prevent the ascorbic acid/Fe²⁺ induced decrease in synaptosomal membrane fluidity. *Free Radic Res Commun*, 19(5), 341-350. <https://doi.org/10.3109/10715769309056523>
- Ran, K., Yang, D., Chang, Y., Duan, K., Ou, Y., Wang, H., & Li, Z. (2014). *Ginkgo biloba* extract postconditioning reduces myocardial ischemia reperfusion injury. *Genet Mol Res*, 13(2), 2703-2708.
- Ren, Q., Chen, J., Ding, Y., Cheng, J., Yang, S., Ding, Z., Dai, Q., & Ding, Z. (2019). In vitro antioxidant and immunostimulating activities of polysaccharides from *Ginkgo biloba* leaves. *International journal of biological macromolecules*, 124, 972-980.
- Sadowska-Krępa, E., Kłapcińska, B., Pokora, I., Domaszewski, P., Kempa, K., & Podgórski, T. (2017). Effects of six-week *Ginkgo biloba* supplementation on aerobic performance, blood pro/antioxidant balance, and serum brain-derived neurotrophic factor in physically active men. *Nutrients*, 9(8), 803.
- Sati, S., & Joshi, S. (2011). Antibacterial activities of *Ginkgo biloba* L. leaf extracts. *TheScientificWorldJOURNAL*, 11, 2237-2242.

- Schulz, V. (2003). Ginkgo extract or cholinesterase inhibitors in patients with dementia: what clinical trials and guidelines fail to consider. *Phytomedicine*, *10*, 74-79.
- Singh, B., Kaur, P., Singh, R., & Ahuja, P. (2008). Biology and chemistry of *Ginkgo biloba*. *Fitoterapia*, *79*(6), 401-418.
- Singh, S. K., Srivastav, S., Castellani, R. J., Plascencia-Villa, G., & Perry, G. (2019). Neuroprotective and antioxidant effect of *Ginkgo biloba* extract against AD and other neurological disorders. *Neurotherapeutics*, *16*, 666-674.
- Spiegel, R., Kalla, R., Mantokoudis, G., Maire, R., Mueller, H., Hoerr, R., & Ihl, R. (2018). *Ginkgo biloba* extract EGb 761® alleviates neurosensory symptoms in patients with dementia: a meta-analysis of treatment effects on tinnitus and dizziness in randomized, placebo-controlled trials. *Clinical interventions in aging*, *11*, 1121-1127.
- Tanaka, K., S-Galduroz, R., Gobbi, L., & Galduróz, J. C. F. (2013). *Ginkgo biloba* extract in an animal model of Parkinson's disease: a systematic review. *Current neuropharmacology*, *11*(4), 430-435.
- Tao, Z., Jin, W., Ao, M., Zhai, S., Xu, H., & Yu, L. (2019). Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in *Ginkgo biloba* for the treatment of pulmonary diseases. *Food & function*, *10*(4), 2209-2220.
- Wang, R., Shao, X., Yang, J., Liu, Z., Chew, L., & Shao, Y. (2020). *Ginkgo biloba* Extract Mechanism Inhibits Hepatocellular Carcinoma through the Nuclear Factor- κ B/p53 Signaling Pathway. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, *39*(2), 179-189. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020034510>
- WHO, G. (1999). WHO monographs on selected medicinal plants.
- Xin, Y., Nan, C., Chun-Hua, M., Jing, T., Jian-An, B., Zong-Qi, C., Zu-Tao, C., & Li-Yan, M. (2015). *Ginkgo biloba* extracts attenuate lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in acute lung injury by inhibiting the COX-2 and NF- κ B pathways. *Chinese journal of natural medicines*, *13*(1), 52-58.
- Yang, X., Zheng, T., Hong, H., Cai, N., Zhou, X., Sun, C., Wu, L., Liu, S., Zhao, Y., & Zhu, L. (2018). Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract and Ginkgolide B against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation and glucose injury in a new in vitro multicellular network model. *Frontiers of Medicine*, *12*, 307-318.
- Yuan, Q., Wang, C.-w., Shi, J., & Lin, Z.-x. (2017). Effects of *Ginkgo biloba* on dementia: An overview of systematic reviews. *Journal of Ethnopharmacology*, *195*, 1-9.
- Zhang, H.-F., Huang, L.-B., Zhong, Y.-B., Zhou, Q.-H., Wang, H.-L., Zheng, G.-Q., & Lin, Y. (2016). An overview of systematic reviews of *Ginkgo biloba* extracts for mild cognitive impairment and dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, *8*, 276.
- Zhang, M., & Cai, J. (2005). Extract of *Ginkgo biloba* leaves reverses yohimbine-induced spatial working memory deficit in rats. *Behavioural pharmacology*, *16*(8), 651-656.
- Zhang, S., Yi, X., Su, X., Jian, Z., Cui, T., Guo, S., Gao, T., Li, C., Li, S., & Xiao, Q. (2019). *Ginkgo biloba* extract protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative stress by activating Nrf2. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *23*(8), 5193-5199.
- Zheng, W., Xiang, Y.-Q., Ng, C., Ungvari, G., Chiu, H., & Xiang, Y.-T. (2016). Extract of *Ginkgo biloba* for tardive dyskinesia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*, *26*(03), 107-111.
- Zhou, L., Meng, Q., Qian, T., & Yang, Z. (2011). *Ginkgo biloba* extract enhances glucose tolerance in hyperinsulinism-induced hepatic cells. *Journal of natural medicines*, *65*, 50-56.
- Zhou, Z. Y., Yang, X. J. & Wu, X. W. (2020). *Paleobotanica Sinica: Ginkgophytes*. Science Press (in Chinese).

Investigation of Spectrofluorimetric and Electrochemical Properties of Schiff Bases and Metal Complexes

Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Spektroflorimetrik ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Elif Esra ALTUNER¹ 

Havva Nur TATLI² 

Yener TEKELİ³ 

Derleme Makale Review Article

Geliş tarihi/Received:
07.05.2023

Son revizyon teslimi/Last
revision received:
07.06.2022

Kabul tarihi/Accepted:
14.06.2023

Yayın tarihi/Published:
20.06.2023

Atıf/Citation:

Altuner, E. E., Tatlı, H. N., & Tekeli, Y. (2023). Investigation of Spectrofluorimetric and Electrochemical Properties of Schiff Bases and Metal Complexes. *Journal of Kocaeli Health and Technology University, 1*(1), 20-31.

DOI:

ABSTRACT

In this review article, the electrochemical and fluorescence properties of Schiff bases are discussed. Schiff bases are structures that contain primary amines as a result of the condensation of aldehydes or ketones. They become radical with the excitation of electrons from the amine groups in their structures and show fluorescence properties. Likewise, radicalized electrons are an important container in electrochemical applications, especially in sensor applications, and Schiff bases such as ferrocene have shown significant sensitivity in suitable buffer solutions. This review article is informative for electrochemical and fluorescence applications with Schiff bases.

Keywords: Electrochemistry, Fluorescence, Metal Complexes, Schiff Base

1. Kocaeli Health and Technology University, Europe Vocational School, Asist. Prof., elif.altuner@kocaelisaglik.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-7663-6898
2. Selcuk University, Kulu Vocational School, Asst. Prof., Lecturer, havvanur-tatli@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0766-0290
3. Adiyaman University, Faculty of Pharmacy, Assoc. Prof., yenerstekeli@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1524-457X

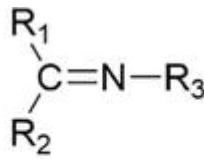
ABSTRACT

Bu derleme yazısında Schiff bazlarının elektrokimyasal ve floresans özellikleri tartışılmıştır. Schiff bazları, aldehytlerin veya ketonların yoğunlaşması sonucu birincil aminler içeren yapılardır. Yapılarındaki amin gruplarından elektronların uyarılması ile radikalleşirler ve floresans özelliği gösterirler. Aynı şekilde, radikalleşmiş elektronlar, elektrokimyasal uygulamalarda, özellikle sensör uygulamalarında önemli bir kaptır ve ferrosen gibi Schiff bazları, uygun tampon çözeltilerde önemli bir hassasiyet göstermiştir. Bu derleme makalesi, Schiff bazları ile elektrokimyasal ve floresan uygulamaları için bilgilendiricidir.

Anahtar Kelimeler: Elektrokimya, Floresans, Metal Kompleksler, Schiff Bazı

1. Introduction

Compounds that are formed as a result of the condensation of aldehydes and ketones with primary amines under appropriate reaction conditions and that have C=N in their structures are called "Schiff bases" (Subasi & Subasi, 2022). Generally, compounds with C = N in their structure are called "azomethine or imine compounds" and the functional group consisting of C = N bonds is called the "Azomethine group" (figure 1) (Talukder, 2005). Aldehydes and ketones undergo addition and elimination (condensation) reactions with amines and Schiff base are synthesized by this reaction (Burinsky et al., 1984).



$R_1, R_2, R_3 = \text{Alkyl or Aryl}$

Figure 1: Skeleton of schiff bases (1)

"Reprinted (adapted) with permission from (1) Copyright (2023) IntechOpen- Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry"

The reaction of aldehydes from Schiff bases is quite easy. But this process is not easy for ketones (Friedman, 2004; Layer, 1963). The reason for this is the selection of the appropriate pH range, the suitable catalyst for production of Schiff base from ketones, and the choice of solvent that will form an azeotrope mixture with the water to be formed in the reaction, making the reaction more specific (Gomez et al., n.d.). As a result of the reaction of primary amines with aldehydes, the carbon-nitrogen double bond in Schiff bases is called aldimine or azomethine, and the bond formed as a result of the reaction with ketone is called ketamine or imine (Subasi & Subasi, 2022). Reactions are very easy to synthesize using semicarbazide or thiosemicarbazide.

Semicarbazides and thiosemicarbazides are also widely used with carbonyl compounds (Dolman et al., 2006). Semicarbazones generally hydrolyze more readily than the corresponding oximes or hydrazones. The formation of semicarbazones from ketones and semicarbazides is catalyzed by aniline (More et al., 2019). Therefore, the mechanism differs from the normal general acid catalysis of semicarbazones. It is formed after the exchange of an aniline with a semicarbazide (1).

The reaction rate of Schiff bases and semicarbazides is faster than the reaction of semicarbazides with free carbonyl groups (Cordes & Jencks, 1962). This is most likely because it is more basic than the parent carbonyl groups from which the azomethine groups are derived. The reactions of aldehydes and ketones with 2,4-dinitrophenylhydrazine, semicarbazide, and hydroxylamine have generally been used to identify aldehydes and ketones (Feuell & Skellon, 1953). Their compounds, 2,4-dinitrophenylhydrazones, semicarbazones, and oximes, are solids with sharp characteristic melting points. The use of Schiff bases with metal complexes by researchers has become quite common.

Metal complexes of Schiff bases have been known since the middle of the 19th century (Kaczmarek et al., 2018). N,N-ethylene bis (salicylideneiminato) (Salen) is a prime example of this. Cationic, bridging, and dimeric complexes are seen in several Schiff bases (Gheller et al., 1981). The donor atoms in the molecule are taken into account when classifying metal complexes of Schiff bases (Raczuk et al., 2022). As a result, the most prevalent metal complexes are those with donor atom systems, such as N-O, O-N-O, O-N-S, N-N-O, O-N-N-O, and N-N-N-N (Radanović et al., 2022). Scientists have developed a wide range of complexes after becoming interested in Schiff bases, which are used as ligands in the production of coordination compounds (Radanović et al., 2022). The metal complexes made from Schiff bases are employed as dyestuff in the dye business, particularly in the textile industry, since the groups in their structures give them color. The importance of Schiff base complexes in the medical world is increasing due to their anticancer activity and their use as a reagent in the fight against cancer is being investigated (Malik et al., 2018), (Liu et al., 2014). Some transition metals are known to have nucleolytic activities. Buredox active compounds break the phosphodiesteroskeleton of DNA molecules at physiological pH and temperature. Cu(II) complexes are very important in terms of biological activity and are known as antitumor, antiviral and anti-inflammatory agents (Liu et al., 2014; Subasi & Subasi, 2022). Especially Cu(II) complexes formed from Schiff base ligands have become important model compounds in the study of the physical and chemical behavior of biological copper systems. The Cu(II) complex of 1,10-Phenanthroline is the first synthetic transition metal complex to show effective nucleolytic activity. Copper complexes of some ligands such as bleomycin, pyrrole, thioether, oxime, peptide, and imidazole show DNA-clearing activity.

It is a known fact that Schiff bases show fluorescence properties. The color change of Schiff bases in fluorescence studies is important in terms of playing a decisive role in colorimetric sensor studies. It also affects the conductivity of the catalysts in the surface modification of the electrodes in electrochemical studies. Therefore, in this review article, the role of Schiff bases in the application areas, the application methods and applications in the electrochemical and fluorescence areas and how Schiff bases will advance in these areas in today's technology, this review has been created by scanning the literature reports in detail and citing these reports. The congress of this article was also presented at the ICON Data congress in 2021.

Fluorescence

The light emitted during the transition from an excited singlet system to a ground-state singlet system is called fluorescence (Beer & Longuet-Higgins, 2004). In the case of fluorescence and phosphorescence; an electron in a chromophore group of matter absorbs the short wavelength beam sent on the molecule in a very short time, like 10-14 seconds, and rises to an upper (sometimes

two or three higher) energy level. From here, it returns to the basic state through various mechanisms (Westermayr & Marquetand, 2021). The state of the electron, when it goes up one or two levels without changing its spin, is called the excited singlet state (Hanson et al., 2007). A molecule in an excited singlet state is still diamagnetic as it is in its ground state, diamagnetic materials are also called electron-paired materials. A molecule changes from its basic electronic and vibrational state to its excited state by absorption (Myers et al., 1998). When the molecule is in its excited state, excess vibrational energy is dissipated by intermolecular collisions. The molecule then emits a beam to the ground energy level, creating fluorescence (Lichtman & Conchello, 2005).

Qualitative and quantitative analyzes of many organic and inorganic substances can be done by fluorescence spectroscopy of molecules. The most important feature of this method is that it is sensitive, that is, it can be analyzed in much smaller quantities. For organic molecules, the term fluorescence usually refers to the light energy emitted during a transition from the lowest excited singlet level to the fundamental singlet level (Y. Yu et al., 2021).

Stokes Shift

Transitions in molecular fluorescence bands always contain longer wavelengths or less energy than transitions in the absorbed radiation band that cause their excitation (Vincett et al., 2003). This change towards longer wavelengths is sometimes called the stokes shift (Y. Yu et al., 2021).

Fluorescence the Effect of Molecular Structure

Fluorescence efficiency is typically increased by planarity, rotational inhibition, conjugation, and an increase in the number of rings (H. Yu & Ji, 2021). Compounds with aromatic rings that permit low energy $n \rightarrow \pi^*$ transitions in their structure emit the strongest fluorescence rays (Wachter et al., 1998). Additionally, aromatic rings with numerous conjugated double bonds in their structure, such as those found in aliphatic and alicyclic rings, exhibit fluorescence. However, their number is very low compared to the number of aromatic compounds. Apart from these, aliphatic and alicyclic compounds containing carbonyl groups and conjugated systems containing many double bonds also show fluorescence (H. Yu & Ji, 2021). These properties are further enhanced by the condensation of the aromatic rings. Heterocyclic rings such as pyridine, thiophene, pyrrole, and furan do not show fluorescence, substances excited as a result of the $n \rightarrow \pi^*$ transition easily become triplet and show only phosphorescence (Wachter et al., 1998). Simple nitrogen-containing heterocyclic rings are characterized by $n \rightarrow \pi^*$ low energy electronic transitions, which facilitate the transition between excited singlet and excited triplet states. Phosphorescence emission is used to transition from the triplet state to the ground state; in these situations, fluorescence is reduced or eliminated (Lower & El-Sayed, 1966).

Conjugation Effect on Fluorescence

In aromatic compounds, the electrons of the conjugated double bonds are delocalized. The greater the number of rings, the greater the delocalization. As a result, as the number of rings increases, the fluorescence intensity increases (Lower & El-Sayed, 1966; Wachter et al., 1998). In benzene, fluorescence occurs with high-energy photons, while in pentacene, it occurs with low-energy photons. While the fluorescence in benzene is in the UV region with higher energy, the fluorescence in pentacene is in the visible region (Lower & El-Sayed, 1966).

The Effect of The Rigidity and Planarity of the Molecule

The fluorescence property of a molecule is enhanced by the stiffness of its structure. A chelating complexing ligand's stiffness rises as it combines with a cation, which also raises fluorescence emission (26). Fluorescence with low energy transitions is exhibited in compounds with aromatic functional groups and is the strongest and most advantageous. A smaller number of compounds than aromatic systems can fluoresce, including those with a lot of conjugated double-bonded structures or aliphatic and alicyclic carbonyl groups (Lower & El-Sayed, 1966; Wachter et al., 1998).

Effect Of Substituents in the Molecule

A potential light transition between the excited singlet state and the ground state is typically increased by substituents in a luminous compound that can delocalize the substance's electrons (Wachter et al., 1998). Fluorescence also rises as a result of this. Ordinarily, substituents in the ortho-para position give the ring electrons, perhaps enhancing the fluorescence that will take place. The potential for fluorescence is decreased by the substituents at the meta-position, which take electrons away from the ring (Lower & El-Sayed, 1966).

Temperature and Solvent Effect

The fluorescence emission decreases as the temperature rises, increasing collision and facilitating conversion. Increasing the polarity of the solvent also affects the fluorescence [25]. Because polar solvents generally increase the energy difference in $n \rightarrow \pi^*$ transitions and decrease the fluorescence glow. In some cases, the energy of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition even falls below that of the $n \rightarrow \pi^*$ transition. Solvents containing heavy atoms, such as carbon tetrachloride and ethyl iodide, reduce the intensity of fluorescence radiation (Lower & El-Sayed, 1966).

Viscosity Effect

Increasing the temperature and decreasing the viscosity of the solvent increase the probability of collision between the excited molecule and other molecules, and also inter-system transitions. In low temperature and high viscosity medium, the resting time is longer than the lifetime of the excited state and fluorescence increases (Lower & El-Sayed, 1966).

The Effect of Wavelength and Intensity of the Incident Beam

Luminescence efficiency may be reduced not only by physical events such as internal transformation, transition between systems and energy transfer, but also due to events such as bond breakage and product formation that may occur at stimulated levels. In addition, increasing the intensity of the incident beam increases the fluorescence. The lower limit of wavelengths that produce fluorescence is 250 nm (Talukder, 2005; Tuna Subasi, 2023). Therefore, fluorescences corresponding to the $\sigma^* \rightarrow \sigma$ transition are rarely encountered. Rays up to the aforementioned wavelength can only produce $\pi \rightarrow \pi^*$ and $\pi \rightarrow n$ transitions (Tuna Subasi, 2023).

2. Investigation of Fluorescence Properties of Some Schiff Bases and Metal Complexes

2.1. Study of the silver(I) ion Complex

At wavelengths where ligands fluoresced brightly following complex formation, a change was observed. The emission wavelength of 460 nm to 470 nm has been moved from the excitation

wavelength of 385 nm of 375 nm (Talukder, 2005b; Tuna Subasi, 2023). In contrast to other silver compounds developed in this investigation, complex has comparatively modest fluorescence intensity (Wachter et al., 1998). The rigid conformational shape of the ligand upon complexation or the strong coordination with the Ag(I) metal center are likely the causes of the rise in fluorescence intensity of complexes. The silver electron density was found to reduce the fluorescence band's intensity in the complexes (ex = 320 nm, em = 395 nm em = 469 and, ex = 406 nm) (Lower & El-Sayed, 1966).

2.2. Examination of Cu/Mn Complexes

The four schiff bases [Cu(L1)₂]_n (1), [Mn(L1)₂]_n (2), [Cu(L2)₂]_n (3), [Mn(L2)₂]_n (4, HL1 = 2-(((4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-4,6-dichlorophenol; HL2 = 2-(((4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-4,6-dibromophenol) was synthesized.

The luminescence compounds' properties free and 1-4 HL1 by using DMF [24]. A wavelength of 438 nm was used to stimulate the luminescence of the HL1, 1 and 2 series. Upon photoexcitation at 438 nm, a luminescence band of free HL1 ligand was observed at 470 nm with maximal weighted π - π^* transition fluorescence (25). At the same 438 nm photoexcitation, and also observed emission bands and lower fluorescence intensity at 527 and 514 nm, redshifting the wavelength to 57 nm and 44 nm, respectively, compared to the HL1 ligand. This could be caused by the paramagnetic action of the corresponding d9 and d5 ions, Cu(II) or Mn(II) (1).

2.3. Investigation of Sc³⁺, Pd²⁺, Sr²⁺, Bi³⁺, Ag⁺, Co²⁺, Cd²⁺, Ni²⁺, Cr³⁺, Zn²⁺, K⁺, Ca²⁺, Fe³⁺, Li⁺, Be²⁺, Mn²⁺, Cu (II), Mg²⁺, Na⁺ and Al³⁺ Complexes

It was created using 4-(1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methoxyphenol (L). Spectra of the ligand acetonitrile:water (1:1) in terms of emission and absorption We looked at the ligand's fluorescence spectrum in the medium. The maximum fluorescence spectra showed emission at 360 nm when the ligand was stimulated with 300 nm (1). Investigated are the ligand's fluorescence spectra in acetonitrile water (1:1) with 10 equivalents of excess metal ions. Under the effect of ions such as these title ions, the ligand's fluorescence spectra did not significantly alter. However, the Cu²⁺ ion effectively quenches fluorescent light (Carlson, 2015). At 360 nm, it displayed the degree of fluorescence of the unbound ligand and the ligand solution with metal ions. Cu²⁺ ion is preferred by the ligand over other metal ions. This outcome is in line with findings in the literature (1), (Lower & El-Sayed, 1966; Wachter et al., 1998).

2.4. Investigation of Zn(II)/Ln(III) Complexes

2,3-Dihydroxynaphthalene-1,4-dicarbaldehyde and 2-[O-(1-ethoxyamide)] are Schiff bases. As well as [Zn₂(L)Ho(m2-OAc)₂(OAc)(MeOH)] and oxime-6-methoxyphenol. Complexes of [Zn₂(L) Er (m2-OAc)₂] and [CH₂Cl₂] OAc were created. Recently, it has been discovered that several lanthanide compounds of the Salamo type show exceptional fluorescence characteristics. Components of ZnII were used as sensitizers for lanthanide fluorescent lighting (Tuna Subasi, 2023). In-depth measurements were made of the emission spectra of H4L in CH₃OH:CHCl₃ (v/v=1:1) solution and the corresponding metallic complexes 1 and 2 in methanol solution. H4L has a wavelength of 442 nm and

a 350 nm intra-ligand π^* transition. Complexes 1 and 2 displayed rather significant emission peaks at 447 and 448 nm, respectively, at a wavelength of roughly 350 nanometers. These bathochromically shifted, comparatively strong emission peaks can be attributed to ligand-to-metal charge transfer (LMCT) transitions (Štěpnička et al., 1999).

3. Electrochemical Methods

Scientists like Galvani, Volta, and Cavendish recognized that electricity had intriguing and significant interactions with mammalian tissues as early as the experimental sciences era. For instance, electrical demands cause the muscles to stretch and contract. Physiological electricity is produced by some creatures, like the torpedo, which is considerably more problematic (Figure 2). Over 50 billion nerve endings on flat, wing-like structures on the left and right of the torpedo abruptly exude acetylcholin compound to the membranes on the underside of the wings (Gary D & Purnendu K, 2013). Acetylcholine induces the sodium ions (Na^+) membranes to suddenly travel through membranes, perhaps differentiating this from a quick load separation (Altuner, Ozalp, Yilmaz, Sudagidan, et al., 2022; Dunant & Israel, 1985). The sea water surrounding the torpedo experiences a current of several amps as a result of this potential differential.

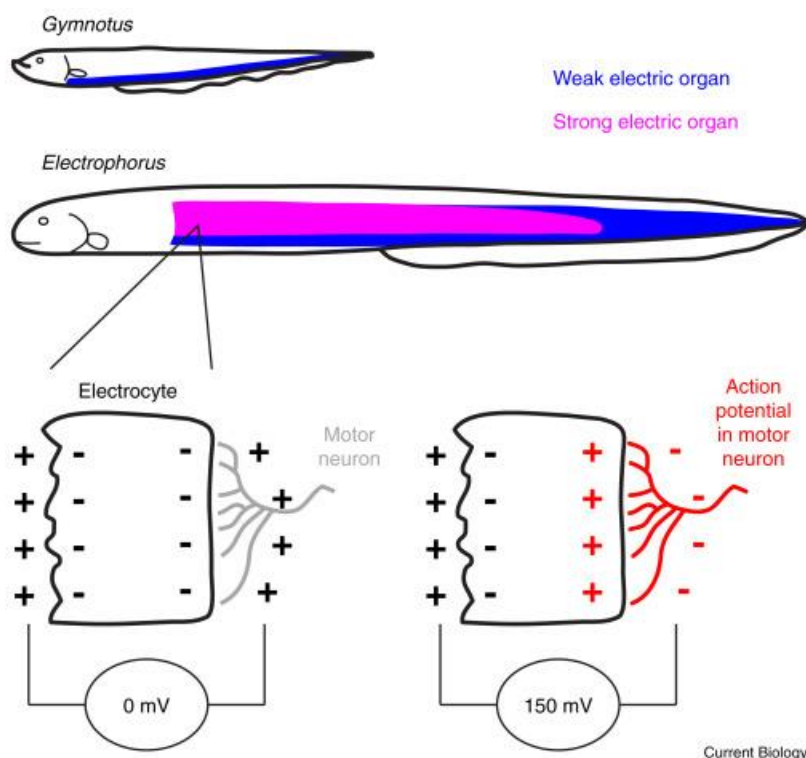
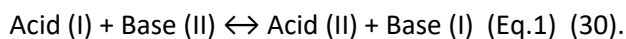


Figure 2.: Potential distinction of the torpedo fish on the right and left wings (Carlson, 2015).

“Reprinted (adapted) with permission from (29) Copyright (2023) Elsevier – Current Biology”

3.1. Comparison of Redox Reactions with Acid-Base Reactions

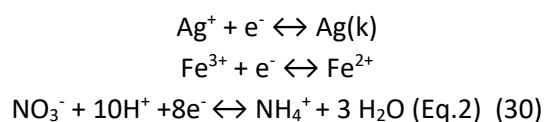
The notion of Bronsted-Lowry is used to compare redox reactions to acid-base reactions. Both involve the transfer of one or more laden particles from the transmitter to the recipient (Altuner, Ozalp, Yilmaz, Sudagidan, et al., 2022). In general, the Bronted-Lowry reaction occurs as in equation 1 (Eq.1):



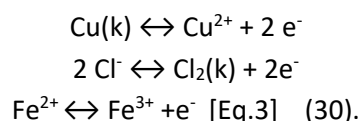
A conjugated acid-base pair is reacting, as seen by the reaction of Eq.1. Electrons in redox processes and protons that neutralize are examples of loaded particles. An acid becomes a conjugate base that can accept protons when it gives a proton. Similar to this, when a base electron offers, it transforms into an electron-accepting amplifier (Altuner, Ozalp, Yilmaz, Sudagidan, et al., 2022).

3.2. Electrochemical Cells

Two conductors, referred to as "electrodes," each submerged in electrolyte solution, make up an electrochemical cell. A salt bridge is inserted into the solutions to stop mixing. Thus, the migration of potassium ions and chloride ions in one direction from the salt bridge is what transmits the electrical solution from one electrolyte solution to the other electrolyte solution. The direct interaction of copper metal and silver ions is nevertheless avoided (Altuner, Ozalp, Yilmaz, Sudagidan, et al., 2022). Electrochemical cathode and anode reaction samples resemble equality 2 (Eq.2) and equality 3 (Eq.4), respectively.



By applying the proper voltage to an inert electrode, such as platinum, these reactions are created.



The cathode irtary environment is also used to solve the problems in Eq 3. The literature is replete with accounts of electrochemical research (Alizadeh et al., 2022; Altuner, Ozalp, Yilmaz, Bekmezci, et al., 2022; Altuner, Ozalp, Yilmaz, Sudagidan, et al., 2022).

3.3. Electrochemical applications for Schiff Bases

Ferrocene and its derivatives have been extensively researched in organometallic chemistry ever since their discovery (Scottwell et al., 2014; Ye et al., 2005). Particularly intriguing is the iron core redox chemistry (Woo Rhee et al., 2000) and structure (Frantz et al., 2004; Wong et al., 2001). Ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc^+) is a one-electron redox pair that is strictly reversible in nature. However, substituents on the ferrocene moiety would affect the redox behavior by altering the HOMO's energy level (Szarka et al., 2001), which may drastically slow down reversibility (Štěpnička et al., 1999). Arylamines and carbonyl compounds condense to form schiff bases, which are extremely stable and used as adaptable intermediates in the synthesis of a number of important molecules. Ferrocene moiety incorporation into Schiff bases provides the chemical and physical characteristics that are missing or hardly noticeable in the parent material.

Conclusion

The investigations and significance of Schiff bases in electrochemical and fluorescence studies, particularly sensors, are discussed in this review article. Aldehydes or ketones condense with primary amines to form Schiff bases. Since Schiff bases form solid complexes with many metals,

particularly transition metals, they are preferred as a suitable ligand in the identification of these metals. The chemical characteristics of Schiff bases and metal complexes, which are used in many different fields, must be determined. When molecules' fluorescence characteristics are looked at, flatness, inhibition of rotation, conjugation, and an increase in the number of rings all tend to boost fluorescence effectiveness. Compounds with aromatic rings are given by the strongest fluorescence rays, enabling the transition. Therefore, the color change of Schiff bases under fluorescence rays is important for use in colorimetric fluorospectrometric sensors. This colorimetric color change is also used in electrochemistry, affecting the rate of electron transition in electrochemical sensors. Electron transition of catalysts in the system coated with Schiff bases is related to the condensation of aromatic rings, and therefore, Schiff bases form complexes with various metals, giving an insight to new studies.

References

- Alizadeh, M., Asrami, P. N., Altuner, E. E., Gulbagca, F., Tiri, R. N. E., Aygun, A., Kaynak, İ., Sen, F., & Cheraghi, S. (2022). An ultra-sensitive rifampicin electrochemical sensor based on Fe₃O₄ nanoparticles anchored Multiwalled Carbon nanotube modified glassy carbon electrode. *Chemosphere*, 136566. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2022.136566>
- Altuner, E. E., Ozalp, V. C., Yilmaz, M. D., Bekmezci, M., & Sen, F. (2022). High-efficiency application of CTS-Co NPs mimicking peroxidase enzyme on TMB(ox). *Chemosphere*, 292, 133429. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.133429>
- Altuner, E. E., Ozalp, V. C., Yilmaz, M. D., Sudagidan, M., Aygun, A., Acar, E. E., Tasbasi, B. B., & Sen, F. (2022). Development of electrochemical aptasensors detecting phosphate ions on TMB substrate with epoxy-based mesoporous silica nanoparticles. *Chemosphere*, 297, 134077. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2022.134077>
- Beer, M., & Longuet-Higgins, H. C. (2004). Anomalous Light Emission of Azulene. *The Journal of Chemical Physics*, 23(8), 1390. <https://doi.org/10.1063/1.1742314>
- Burinsky, D. J., Campana, J. E., & Cooks, R. G. (1984). Bimolecular condensation reactions in the gas phase. The Schiff base synthesis. *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes*, 62(3), 303–315. [https://doi.org/10.1016/0168-1176\(84\)87117-7](https://doi.org/10.1016/0168-1176(84)87117-7)
- Carlson, B. A. (2015). Animal Behavior: Electric Eels Amp Up for an Easy Meal. *Current Biology*, 25(22), R1070–R1072. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2015.09.051>
- Cordes, E. H., & Jencks, W. P. (1962). Nucleophilic Catalysis of Semicarbazone Formation by Anilines. *Journal of the American Chemical Society*, 84(5), 826–831. https://doi.org/10.1021/JA00864A030/ASSET/JA00864A030.FP.PNG_V03
- Dolman, S. J., Gosselin, F., O'Shea, P. D., & Davies, I. W. (2006). Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 71(25), 9548–9551. https://doi.org/10.1021/JO0618730/SUPPL_FILE/JO0618730SI20061010_111644.PDF
- Dunant, Y., & Israel, M. (1985). The Release of Acetylcholine. *JSTOR*, 252(52).
- Feuell, A. J., & Skellon, J. H. (1953). The determination of carbonyl compounds by semicarbazide and hydroxylamine. With special reference to fatty-acid oxidation products. *Analyst*, 78(924), 135–140. <https://doi.org/10.1039/AN9537800135>
- Frantz, R., Durand, J. O., & Lanneau, G. F. (2004). Substituent effects of phosphonate groups electronic repartition of π -conjugated ferrocene analogues of stilbene. *Journal of Organometallic Chemistry*, 689(11), 1867–1871. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANICHEM.2004.03.007>
- Friedman, M. (2004). Applications of the Ninhydrin Reaction for Analysis of Amino Acids, Peptides, and Proteins to Agricultural and Biomedical Sciences. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(3), 385–406. <https://doi.org/10.1021/JF030490P>
- Gary D, C., & Purnendu K, D. (2013). *Analytical Chemistry (SKOOG)*.
- Gheller, S. F., Bradbury, J. R., Mackay, M. F., & Wedd, A. G. (1981). Quadridentate Schiff Base Complexes of Oxomolybdenum(V). Crystal and Molecular Structure of trans-[N,N'-Ethylenebis(salicylideneiminato)](methanol)oxomolybdenum(V) Bromide. *Inorganic Chemistry*, 20(11), 3899–3904. https://doi.org/10.1021/IC50225A060/SUPPL_FILE/IC50225A060_SI_001.PDF
- Gomez, S., Peters, J. A., & Maschmeyer, T. (n.d.). The Reductive Amination of Aldehydes and Ketones and the Hydrogenation of Nitriles: Mechanistic Aspects and Selectivity Control. <https://doi.org/10.1002/1615-4169>

- Hanson, R., Kouwenhoven, L. P., Petta, J. R., Tarucha, S., & Vandersypen, L. M. K. (2007). Spins in few-electron quantum dots. *Reviews of Modern Physics*, 79(4), 1217–1265.
<https://doi.org/10.1103/REVMODPHYS.79.1217/FIGURES/49/MEDIUM>
- Kaczmarek, M. T., Zabiszak, M., Nowak, M., & Jastrzab, R. (2018). Lanthanides: Schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity. *Coordination Chemistry Reviews*, 370, 42–54. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2018.05.012>
- Layer, R. W. (1963). The chemistry of imines. *Chemical Reviews*, 63(5), 489–510.
https://doi.org/10.1021/CR60225A003/ASSET/CR60225A003.FP.PNG_V03
- Lichtman, J. W., & Conchello, J. A. (2005). Fluorescence microscopy. *Nature Methods* 2005 2:12, 2(12), 910–919. <https://doi.org/10.1038/nmeth817>
- Liu, Y., Ai, K., & Lu, L. (2014). Polydopamine and its derivative materials: Synthesis and promising applications in energy, environmental, and biomedical fields. *Chemical Reviews*, 114(9), 5057–5115.
https://doi.org/10.1021/CR400407A/ASSET/IMAGES/CR400407A.SOCIAL.JPEG_V03
- Lower, S. K., & El-Sayed, M. A. (1966). The triplet state and molecular electronic processes in organic molecules. *Chemical Reviews*, 66(2), 199–241.
https://doi.org/10.1021/CR60240A004/ASSET/CR60240A004.FP.PNG_V03
- Malik, M. A., Dar, O. A., Gull, P., Wani, M. Y., & Hashmi, A. A. (2018). Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy. *MedChemComm*, 9(3), 409–436.
<https://doi.org/10.1039/C7MD00526A>
- More, M. S., Joshi, P. G., Mishra, Y. K., & Khanna, P. K. (2019). Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: A review. *Materials Today Chemistry*, 14, 100195. <https://doi.org/10.1016/J.MTCHEM.2019.100195>
- Myers, A. B., Mathies, R. A., Tannor, D. J., & Heller, E. J. (1998). Excited state geometry changes from preresonance Raman intensities: Isoprene and hexatriene. *The Journal of Chemical Physics*, 77(8), 3857. <https://doi.org/10.1063/1.444339>
- Raczuk, E., Dmochowska, B., Samaszko-Fiertek, J., & Madaj, J. (2022). Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 787, 27(3), 787.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES27030787>
- Radanović, M. M., Holló, B. B., Radanović, M. M., & Holló, B. B. (2022). Some Aromatic Schiff Bases and Their Metal Complexes. *Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry*.
<https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.107405>
- Scottwell, S., Shaffer, K. J., McAdam, C. J., & Crowley, J. D. (2014). 5-Ferrocenyl-2,2'-bipyridine ligands: Synthesis, palladium(II) and copper(I) complexes, optical and electrochemical properties. *RSC Advances*, 4(67), 35726–35734. <https://doi.org/10.1039/C4RA05333H>
- Štěpnička, P., Císařová, I., Podlaha, J., Ludvík, J., & Nejezchleba, M. (1999). Synthesis, characterization and X-ray structural, electrochemical and Mössbauer study of mercury(II) complexes with 1'-(diphenylphosphino)ferrocenecarboxylic acid. *Journal of Organometallic Chemistry*, 582(2), 319–327.
[https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(99\)00071-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(99)00071-6)
- Subasi, N. T., & Subasi, N. T. (2022). Overview of Schiff Bases. *Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.108178>
- Szarka, Z., Skoda-Földes, R., & Kollár, L. (2001). Facile synthesis of novel ferrocene α -ketoamides via homogeneous catalytic carbonylation. *Tetrahedron Letters*, 42(4), 739–741.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02049-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02049-9)

- Talukder, R. M. (2005b). Design and development of a rupturable drug delivery system for delivering drug to the distal gastrointestinal tract-colon [Ph.D., Temple University]. In ProQuest Dissertations and Theses (305442786). ProQuest Dissertations & Theses Global. <https://www.proquest.com/dissertations-theses/design-development-rupturable-drug-delivery/docview/305442786/se-2?accountid=207579>
- Tuna Subasi, N. (2023). Overview of Schiff Bases. In T. Akitsu (Ed.), Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108178>
- Vincett, P. S., Voigt, E. M., & Rieckhoff, K. E. (2003). Phosphorescence and Fluorescence of Phthalocyanines. *The Journal of Chemical Physics*, 118(8), 4131. <https://doi.org/10.1063/1.1676714>
- Wachter, R. M., Elsliger, M. A., Kallio, K., Hanson, G. T., & Remington, S. J. (1998). Structural basis of spectral shifts in the yellow-emission variants of green fluorescent protein. *Structure*, 6(10), 1267–1277. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(98\)00127-0](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(98)00127-0)
- Westermayr, J., & Marquetand, P. (2021). Machine Learning for Electronically Excited States of Molecules. *Chemical Reviews*, 121(16), 9873–9926. https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.0C00749/ASSET/IMAGES/LARGE/CROC00749_0011.JPEG
- Wong, W. Y., Lu, G. L., Ng, K. F., Wong, C. K., & Choi, K. H. (2001). Synthesis, structures and electrochemistry of bis(alkynylferrocene) complexes with fluorene spacers. *Journal of Organometallic Chemistry*, 637–639, 159–166. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(01\)00897-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(01)00897-X)
- Woo Rhee, S., Hwan Na, Y., Do, Y., & Kim, J. (2000). Synthesis, structures and electrochemical characterization of ferrocene-substituted porphyrin and porphodimethene. *Inorganica Chimica Acta*, 309(1–2), 49–56. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)00228-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)00228-0)
- Ye, B. X., Xu, Y., Wang, F., Fu, Y., & Song, M. P. (2005). Synthesis, structures and electrochemistry of two Schiff base compounds bearing phenylferrocene. *Inorganic Chemistry Communications*, 8(1), 44–47. <https://doi.org/10.1016/J.INOCHE.2004.09.024>
- Yu, H., & Ji, M. (2021). Recent Advances of Organic Near-Infrared II Fluorophores in Optical Properties and Imaging Functions. *Molecular Imaging and Biology*, 23(2), 160–172. <https://doi.org/10.1007/S11307-020-01545-1/FIGURES/4>
- Yu, Y., Mallick, S., Wang, M., & Börjesson, K. (2021). Barrier-free reverse-intersystem crossing in organic molecules by strong light-matter coupling. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23481-6>

Kolostomili Hastalarda Yaşam Doyumu ve Stoma Uyumu

Life Satisfaction and Stoma Adaptation in Patients with Colostomy

Dudu ALPTEKİN¹ Sevban ARSLAN² 

Derleme Makale Review Article

Geliş tarihi/Received:
28.04.2023

Son revizyon teslimi/Last
revision received:
11.05.2023

Kabul tarihi/Accepted:
16.05.2023

Yayın tarihi/Published:
20.06.2023

Atıf/Citation:

Alptekin, D., & Arslan, S. (2023).
Kolostomili Hastalarda Yaşam
Doyumu ve Stoma Uyumu. *Journal
of Kocaeli Health and Technology
University*, 1(1), 32-38.

DOI:

ÖZ

Stoma kolorektal kanserlerin cerrahi tedavisinde sıkça başvurulan bir yöntemdir. Hastaların yaşam sürelerini uzatmak; tanı öncesi sahip oldukları yaşam standartlarına dönmelerine yardımcı olabilmek; yaşam kalitelerini arttırmak ve altta yatan patolojiyi iyileştirmek için oluşturulan stoma, aynı zamanda bireyin yaşamında fiziksel, sosyal, bilişsel ve duygusal açıdan birçok soruna neden olabilmektedir. Sağlık profesyoneli hemşireler, hastaların karşılaştığı sorunlara yönelik etkili ve bilimsel eğitim ile hastaların gereksinimlerinin karşılanıp yaşam doyumu ve stoma uyumunun yükseltilmesinde büyük önem taşımaktadırlar. Sonuç olarak stomalı hastaların karşılaştığı sorunların giderilmesi açısından cerrahi hemşirelerinin hastalara uygun biçimde hazırlanmış bakım, danışmanlık ve eğitim vermelerinin hastalar için büyük önem arz ettiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik, Kolostomi, Yaşam Doyumu, Stoma Uyumu

- ¹ Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütcü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Doktora Öğrencisi, dudubaysal@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-2612-7379
- ² Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Prof. Dr., sevbanadana@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8893-9391

ABSTRACT

Stoma formation is a frequently used method in the surgical treatment of colorectal cancers. To prolong the life expectancy of patients; to help them return to their pre-diagnosis standard of living; Stoma, which is created to increase the quality of life and improve the underlying pathology, can also cause many physical, social, cognitive, and emotional problems in the life of the individual. Nurses, who are professional members of the health profession, are of great importance in meeting the needs of patients and increasing their life satisfaction and stoma compliance with effective and scientific education about the problems faced by patients. As a result, it should not be forgotten that it is essential for patients that surgical nurses provide appropriately prepared care, counseling, and education.

Keywords: Nursing, Colostomy, Life Satisfaction, Stoma Adaptation

Giriş

Kolonda ya da rektumda başlayan bir kanser türü olan kolorektal kanserler (KRK) kolon veya rektum kanserini ya da her ikisini de tanımlamak için kullanılmaktadır. Kolorektal kanserler morbidite ve mortalite oranı yüksek olan hastalıklardan birisi ve gastrointestinal sistemin en sık görülen kanser türü arasındadır (Sawicki vd., 2021). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre; KRK, dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür. 2020 yılında yaklaşık 1,93 milyon KRK vakası olduğu düşünülmektedir (Sung vd., 2021). Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2020 yılı verilerine rapora göre Türkiye'de gerçekleşen ölüm nedenleri arasında KRK, %18,4 görülme oranı ile üçüncü sırada yer almaktadır (TÜİK, 2020). Stoma oluşturulması KRK'nın cerrahi tedavisinde sıkça başvurulan bir yöntemdir (Gautam & Poudel, 2016; McKenna vd., 2016). Çoğunlukla cerrahi tedavide kullanılan stoma türleri ileostomi ve kolostomi olmakla birlikte stomanın süresine göre geçici ve kalıcı olarak gerçekleştirilebilmektedir (Çevik vd., 2020). Kolorektal kanserler ve diğer nedenlerden dolayı hastaların tanı almadan önceki yaşam döngülerine devam etmeleri, sağlıklı yaşam devamlılığı ve yaşam kalitelerinin süregelmesi için stoma açılması cerrahi tedavide tercih edilen bir yöntemdir.

Bireyin tüm yaşantısını etkileyen stoma; hangi neden ile olursa olsun hastalığa neden olan etkeni tedavi etmek ve bireyin genel durumunu düzeltmek nedeniyle açılabilir. Stoma, açılmasına karar verildiği andan itibaren hastane ortamında ve taburculuktan sonra bireylerin birçok açıdan çeşitli sorunlar yaşamasına neden olmaktadır. Belirtilen sorunlar stoma ile stoma uyum ve yaşama doymu sürecini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Sayar & Vural, 2019). Yaşam doymu, kişisel iyi olmanın bilişsel oluşumlarından ve öznel yaşamının ifadelerini yaşam koşullarına ilişkin amaçları ile karşılaştırmasını ve böylece kendi yaşamını değerlendirmesini içerir (Türk, 2018). Kanser tanısı almak ve tedavi amacı ile stoma açılması bireylerde birçok psikolojik sorun yaşanması ile birlikte hastaların yaşamdan aldıkları doymu azalmakta ve buna paralel olarak yaşam kalitesi ve stoma uyumu azalmaktadır. Stoma hastalarının stoma açıldıktan sonra yaşadıkları sorunları inceleyen bir araştırmada bireylerin stoma bakımı konusunda kendini yetersiz hissettiği, kendilerinde eksiklik hissetme, kabullenememe, şok yaşama, toplumdaki soyutlanma, stomaya uyum ve yaşamdan doymu alamama sorunlarının görüldüğü ortaya konmuştur (Karadede, 2019).

Bu derleme, son yıllarda çoğunlukla kullanılan stoma cerrahisinin, hastaların yaşam doymu ve stoma uyumuna etkilerini ortaya koymak amacıyla yazılmıştır.

1. Stoma

Stoma ‐ağız‐ ya da ‐açıklık‐ kelime anlamı ile genel olarak cerrahide kullanılan açılma ve a ızla tırma prosedürlerine verilen isimdir Stoma en yaygın KRK nedeniyle açılmakta olup, irritabl barsak hastalıklarında, obstrüksiyonlar ve travmalarda, familial adenomatöz polipoziskoli gibi gastrointestinal hastalıklar ve üriner sisteme ilişkin hastalıkların tedavisinde a ılabilmektedir (Colwell vd., 2018). Dünya çerçevesinde bakıldığında; Kanada ve Amerika BirleŐik Devletleri gibi ülkeler de stoma ile yaŐayan ortalama 800.000 kiŐi olduğu ve yaklaşık olarak yılda 120.000 yeni stoma açıldığı görülmektedir. Ülkemizde hasta veri sistemlerinin eksik olması ve stoma hastalarına bakan uzmanlaŐmıŐ hemŐire kadrosunun henüz yeni yaygınlaŐıyor olması gibi sebeplerle, stomalı hasta sayına net olarak ulaŐılamamaktadır (IŞkın, 2021; Yılmaz vd., 2021). Ancak Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye’de Stoma Açılan Hastaların Kesitsel Değerlendirmesi çalışmasında; %31,2 hastaya stoma açıldığı görülmüŐ, hastaların %60’nin erkek, %40’nin kadın olduğu bulunmuştur (Yılmaz vd., 2021).

Stomalar, kalıcı ya da geçici olabilirken endikasyonuna göre bağırsak ile karın duvarı arasında oluşturulan anastomozun tipine göre de adlandırılırlar (Yılmaz vd., 2021).

2. Kolostomi

Ameliyatla kolonun karın duvarına a ızlaŐtırılmasıdır. Genellikle kolonun anatomik yerleŐimine göre karının sol tarafına açılmaktadır (Muhammad & Farida, 2021). Kolostomi alt tipleri Őunlardır:

 ekostomi: GeliŐen birçok komplikasyon neden ile son zamanlarda tercih edilme oranlarında azalma görülen çekostomi de minimal invaziv giriŐimlerin artması ile artan bir ivmede olduğu görülmektedir. Bununla birlikte yaşlı, bağımlı, kolon perforasyonu riski ya da distal kolon kanseri tanısı olan bazı hastalarda uygulanabilir (Ong n vd., t.y.; Peters & Samujh, 2021).

 ıkan (Asenden) Kolon Kolostomisi: Asenden kolon kolostomisi sağ karın duvarı alt kadranda yer almaktadır. Kolon, rektum ve pelvis tümörleri, divertiküller, doğumsal defektler, travmalar nedeniyle uygulanmaktadır (Hooper & Guntman, 2017).

Transvers Kolon Kolostomisi: Genellikle abdomenin üst kısmı, sağ taraf ya da orta hattadır. Birçok barsak hastalığının cerrahi tedavisinde çok kullanılan kolostomi açılma teknikleri arasındadır (Hooper & Guntman, 2017).

İnen (Desenden) Kolon ve Sigmoid Kolon Kolostomisi: Karın bölgesinde sol alt kadranda, sol iliak fossada da sigmoid kolon kolostomisi yer almaktadır. Her iki kolostomi t r de sıklıkla uygulanan kanseri cerrahisi uygulamalarındandır (Hooper & Guntman, 2017).

3. Süresine Göre Stoma  eŐitleri

Kalıcı Stoma: Kolon son kısmı ve anüs kas yapısında meydana gelen fonksiyon kayıplarının olduğu durumlarda hastaların yaşam boyu kalıcı olarak hastalıklarda tercih edilmektedir (Duluklu &  elik, 2019; Tonolini, 2019).

Geçici Stoma: Travmatik yaralanmalar, kolonun tıkanığı durumları, anomali geliŐmiŐ durumlar ve bağırsaklara uygulanacak olan basit iŐlemler nedeniyle güvenli iyileşme sağlanması amacıyla kullanılmaktadır (Duluklu &  elik, 2019; Tonolini, 2019).

4. Stomalı Hastalarda Yaşam Doymu

Bireyin kendisinde ve yaşamında gerçekleşmesini istedikleri ile var olanların karşılaştırılması sonucu elde edilen durum olan yaşam doymu Neugarten tarafından 1961 yılında tanımlanmıştır (Neugarten vd., 1961). Yaşam doymu öznel iyi oluş halinin en önemli unsurlarından biridir. Kişilerin yaşantısı hakkındaki düşünceleri, yaşamdan beklentileri ve mevcut yaşamına karşı değer biçmesini içermektedir. Yaşam doymu derecesini belirleyen öğeleri ise bireyin istekleri, içinde bulunulan durum ve beklenti arasındaki uyum ve uyumsuzluk oluşturmaktadır. Uyum ve uyumsuzluk arasındaki denge ne kadar az ise yaşama karşı uyum dolayısı ile doyumun fazla olması olarak görülmektedir (Neugarten vd., 1961; Terzi, 2020). Yaşam doyumunu etkileyen birçok etken görülebilmektedir. Bunlara bakıldığında; yaşanan hayata yüklenen anlam, hedeflere ulaşma konusunda uyum-uyumsuzluk, hayattan alınan mutluluk, bireysel kimliğin pozitif olması, bedenen ve ruhen iyilik hali, güvenli ortam, ekonomik durum ve sosyal çevre ilişkileridir (Dağlı & Baysal, 2016).

Yapılan çalışmalarda KRK tanılı hastalarda yaşam kalitesi ve düşük yaşam düzeyinin olduğu bulunmuştur. Yaşam doyumunu olumsuz etkileyen faktörlerle karşılaşmak özellikle tedavi sürecinde sık karşılaşılan bir durumdur. Bu süreçte yaşama karşı olumsuz bakış açısına sahip olmak, aile ve çevre desteğinin az olması, hastalığa karşı olumsuz görüş bildirimleri ve yaşın genç olması sırasında hastalık teşhisi almak gibi doyumun eksi yönde etkileyen unsurlar görülebilmektedir (Dunn vd., 2013). KRK tanısı konmuş hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri arasında bulunan stoma açılması bireylerin fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden etkilenmesine neden olmaktadır.

Literatüre bakıldığında yaşam doymu ile ilgili çalışmalar genellikle sağlıklı bireyler, kanser hastaları, kalp hastalıkları bulunan bireylerle ilgilidir. Stoması olan bireylerde yaşam kalitesi ile ilgili yapılan çalışmalara sıklıkla karşılaşılmaktadır. Ancak bu hastaların yaşam doymu ile ilgili yapılan çalışmalara rastlanılmamıştır.

5. Stomalı Hastalarda Uyum

5.1. Uyum

Uyum; bireyin kendisiyle ilgili sosyal, fiziksel, psikolojik ve duygusal değişiklikleri algılaması, kavraması, kabullenmesi ve bu duruma karşı davranış ve hareketler sergileyerek etrafı ile ahenkli ilişkiler içinde olması diye tanımlanabilir. Bireylerin etkili ahenkli davranışı sergileyebilmeleri için yeterli düzeyde fiziksel sağlığa sahip olmaları, kendilerini anlamaları ve ihtiyaçlarının farkında olmaları, çevresindeki insanların ihtiyaçlarına karşı hassasiyet içinde olmaları, hissettiklerini, düşünce ve taleplerini paylaşmaları, bir amaç doğrultusunda, sosyal faaliyetlerde bulunarak, işlerinden ve yaşamlarından doyum almaları gerekmektedir (Öztürk, 2019).

5.2. Stoma Uyum

İnsan hayatı için kurtarıcı bir cerrahi işlem olmasının yanında stoma varlığı bireyin her alanda farklı sorunlarla karşı karşıya kalmasına ve yaşam kalitelerinin ve stoma ile yaşam süreçlerinin etkilenmesine sebep olabilmektedir. Stomanın açılması ile başlayan uyum sürecini; bireylerin kişisel yeterlilikleri, çevreden gelen destek öğeleri ile demografik özellikleri gibi etmenler oluşturur (Akil & Taylan, 2020; Öztürk, 2019).

Yapılan çalışmalara bakıldığında stoma, stomalı bireyler ve yaşam uyumu ile ilgili sıklıkla karşılaşılan ve araştırılan konu olduğu görülmüştür. Akil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık tanısı almadan önceki yaşamlarına dönmeleri için stomalı hastaların uyum sürecinin desteklenmeleri gerektiği ortaya çıkmıştır (Akil & Taylan, 2020). Karabulut'un stomalı hastalarla yaptığı çalışmada, stoma açılması sonrası bireylerin günlük hayatlarında özellikle iş hayatlarında, mahremiyetlerine önem verme ve bakım sırasında rahat olacakları ortamların sağlanmadığı bu durumda stoma uyum süreçlerini olumsuz yönde etkilediği konusuna dikkat çekilmektedir (Karabulut vd., 2014). İslamtürk'ün çalışmasında hastaların stoma uyum puanlarının geçici açılan kolostomili bireylerden kalıcı açılan kolostomili bireylerin daha yüksek olduğu görülmüştür (İslamtürk, 2018).

Bireylerin stoma ile hayata uyum sağlaması zaman alan bir süreçtir. Bu sebepten dolayı bireyler konuyla ilgili eğitim almalı ve sosyal destek verilmelidir. Özellikle bakım konusunda yeterli eğitim alan bireylerde uyum oranının eğitim almayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Aminisani vd., 2017). Stomalı bireylerin stomaya uyumunda hemşireler, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde büyük rol oynamaktadır. Bu rol ve görevler stomalı hastaları bilgilendirme, danışmanlık hizmeti, ameliyat sonrası dönem hakkında gerekli eğitimler, taburculuk sonrası bakım ve bakımın devamlılığının sağlanması, özgüven oluşturulması ve kişilerin kendi başlarına kalmaları sağlanarak uyum kazanmak olarak sıralanabilir (Duluklu & Çelik, 2019).

Sonuç

Sonuç olarak; bireylerin sağlıklı olarak yaşama dönmelerine yardımcı olabilmek, daha uzun süre kaliteli bir şekilde yaşamalarını sağlamak ve altta yatan patolojiyi iyileştirmek için oluşturulan kolostominin hastalar üzerinde olumsuz yönde etkilediği durumlar görülmektedir. Bütüncül bir yaklaşımla bakım sunan hemşirelerin bakım sürecinde sadece objektif ve niceliksel parametreleri değil, aynı zamanda hastaların yaşam doyumu ve stoma uyumu gibi subjektif parametrelerin yönetiminde de etkin olması beklenmektedir.

Kaynakça

- Akil, Y., & Taylan, S. (2020). Bağırsak stomalı hastaların stomaya uyumlarını etkileyen faktörler: İlişkisel çalışma. *Cukurova Medical Journal*, 45(2), 428-438. <https://doi.org/10.17826/cumj.640154>
- Aminisani, N., Nikbakht, H., Jafarabadi, M. A., & Shamshirgaran, S. M. (2017). Depression, anxiety, and health related quality of life among colorectal cancer survivors. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 8(1), 81-88. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.01.12>
- Colwell, J. C., Pittman, J., Raizman, R., & Salvadalena, G. (2018). A Randomized Controlled Trial Determining Variances in Ostomy Skin Conditions and the Economic Impact (ADVOCATE Trial). *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing*, 45(1), 37-42. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000389>
- Çevik, B., Uğurlu, Z., Abbasoğlu, A., Karahan, A., & Saltan, Ç. (2020). Ostomili Bireylerin Ostomiye Uyumlarının ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 7(3), 186-195. <https://doi.org/10.31125/hunhemsire.833584>
- Dağlı, A., & Baysal, N. (2016). Yaşam Doyumu Ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 15(59). <https://doi.org/10.17755/esosder.263229>
- Duluklu, B., & Çelik, S. Ş. (2019). Kalıcı kolostomisi olan kolorektal kanserli hastalarda lavanta esansiyel yağının kokunun giderilmesi, yaşam kalitesi ve ostomi ayarlaması üzerine etkileri: Randomize kontrollü bir çalışma. *Eur J Oncol Nurs*, 42, 90-96.
- Dunn, J., Ng, S. K., Breitbart, W., Aitken, J., Youl, P., Baade, P. D., & Chambers, S. K. (2013). Health-related quality of life and life satisfaction in colorectal cancer survivors: Trajectories of adjustment. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 46. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-46>
- Gautam, S., & Poudel, A. (2016). Effect of gender on psychosocial adjustment of colorectal cancer survivors with ostomy. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7(6), 938-945. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.02>
- Hooper, J., & Guntman, N. (2017). *Colostomy Guide*. United Ostomy Associations of America. <https://www.norilco.no/content/download/6174/63580/file/ColostomyGuide.pdf>
- Işkın, S. (2021). Stomalı Bireylerin Öz Bakım Gücü, Öz Yeterlilik ve Yaşam Kalitesi Düzeylerinin Değerlendirilmesi [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- İslamtürk, F. (2018). Kolostomili hastalarda stomalı yaşama uyumlarının ve yaşam kalitelerinin incelenmesi [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Hasan Kalyoncu Üniversitesi.
- Karabulut, H. K., Dinç, L., & Karadag, A. (2014). Effects of planned group interactions on the social adaptation of individuals with an intestinal stoma: A quantitative study. *Journal of Clinical Nursing*, 23(19-20), 2800-2813. <https://doi.org/10.1111/jocn.12541>
- Karadede, Ö. (2019). Kolostomili bireylerde sosyal desteğin uyuma etkisi [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- McKenna, L. S., Taggart, E., Stoelting, J., Kirkbride, G., & Forbes, G. B. (2016). The Impact of Preoperative Stoma Marking on Health-Related Quality of Life: A Comparison Cohort Study. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing*, 43(1), 57-61. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000180>
- Muhammad, F., & Farida, I. (2021). Gambaran Kecemasan pada Pasien Operasi Kolostomi. Diploma thesis. Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung.
- Neugarten, B. L., Havighurst, R. J., & Tobin, S. S. (1961). The Measurement of Life Satisfaction. *Journal of Gerontology*, 16(2), 134-143. <https://doi.org/10.1093/geronj/16.2.134>

- Ongün, P., Yılmaz, N. B., & Kırtıl, İ. (t.y.). Stomalı Bireylerde Anksiyete, Cinsellik ve Yaşam Kalitesi: SistematiK Derleme. *Türk Hemşireler Derneği Dergisi*, 2(2), 41-52.
- Öztürk, Ö. (2019). Ostomili bireylerde beden imajı ve stomaya uyum arasındaki ilişki [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Peters, N., & Samujh, R. (2021). Protective "Tube" cecostomy: An alternative to enterostomy. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 26(6), 467. https://doi.org/10.4103/jiaps.JIAPS_56_21
- Sawicki, T., Ruskowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E. (2021). A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*, 13(9), 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>
- Sayar, S., & Vural, F. (2019). Should Support Group Intervention be Implemented for Individuals with Stoma? *Turkish Journal of Colorectal Disease*, 29(1), 1-5. <https://doi.org/10.4274/tjcd.galenos.2019.59244>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Terzi, A. (2020). Aromatherapy interventions in elderly person: A systematic review. *J Tradit Complement Med*, 3(3), 293-303.
- Tonolini, M. (2019). A closer look at the stoma: Multimodal imaging of patients with ileostomies and colostomies. *Insights into Imaging*, 10(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0722-x>
- TÜİK. (2020). Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019>
- Türk, E. (2018). Ostominin, hastaların yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi [Yayınlanmamış uzmanlık tezi]. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi. <http://acikerisim.uludag.edu.tr/jspui/handle/11452/1612>
- Yılmaz, G., Harputlu, D., Pala, M. İ., Mert, T., Çakıt, H., Sücüllü, İ., & Kuzu, A. (2021). A Cross Sectional Evaluation of Patients with Ostomy in Turkey. *Turkish Journal of Colorectal Disease*, 32(2), 136-142. <https://doi.org/10.4274/tjcd.galenos.2020.2020-10-10>

E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri

Effects of Vitamins E, A and C as Antioxidants on the Immune System

Çağla PINARLI¹ 

Derleme Makale Review Article

Geliş tarihi/Received:
27.04.2023

Son revizyon teslimi/Last
revision received:
23.05.2023

Kabul tarihi/Accepted:
08.06.2023

Yayın tarihi/Published:
20.06.2023

Atıf/Citation:

Çınarlı, Ç. (2023). E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri. *Journal of Kocaeli Health and Technology University*, 1(1), 39-47.

DOI:

Öz

Vitaminlerin sağlık üzerine pek çok olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu noktada A vitamini, C vitamini ve E vitamini antioksidan rolleriyle ön plana çıkmaktadır. Güçlü antioksidan etkiye sahip olan bu vitaminler hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemi üzerinde pek çok etkiye sahiptir. Bu derlemenin amacı A, C ve E vitaminlerinin antioksidan olarak immün sistem üzerine etki mekanizmalarının değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: A vitamini, Antioksidan, Bağışıklık sistemi, C vitamini, E vitamini

¹ İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Öğr. Gör., cagla.pnrl@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8733-8148

ABSTRACT

Vitamins have many positive effects on health. At this point, vitamin A, vitamin C and vitamin E come to the fore with their antioxidant roles. These vitamins, which have strong antioxidant effects, have many effects on both the innate and adaptive immune systems. The aim of this review is to evaluate the mechanisms of action of vitamins A, C and E as antioxidants on the immune system.

Keywords: Vitamin A, Antioxidant, Immune system, Vitamin C, Vitamin E

Giriş

Bağışıklık sisteminin hücreleri, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkisi olanlar olarak ayrılmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık, istilacı bir patojenlere karşı ilk tepkidir. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin hücreleri arasında fagositler (örneğin makrofajlar ve monositler), nötrofiller, dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve diğerleri bulunur. Doğuştan gelen yanıt hızlıdır, ancak özelleşmemiştir ve genellikle adaptif immün yanıtta daha az etkilidir. Adaptif bağışıklık tepkisi, bir patojeni spesifik olarak tanıma ve ona tekrar maruz kaldığında onu hatırlama yeteneğine sahiptir. T hücreleri, antijen tanıma ve bağışıklık tepkisinin koordinasyonunda kritik rol üstlenmiştir. Doğru bir şekilde çalışan bağışıklık sistemi, sağlığın sürdürülmesinde oldukça önemlidir (Childs vd., 2019). Antioksidanlar, serbest radikallere karşı hücre hasarını önleyen ve hem hayvanlarda hem insanlarda optimum sağlığın korunması için kritik olan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Tüm canlı sistemlerde, aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin zararlı etkilerinden kaçınmak ve bağışıklık hücrelerinin zarar görmesini önlemek için hücreler yeterli düzeyde antioksidan savunmaya ihtiyaç duymaktadır. Diyetle yaygın olarak bulunan E vitamini, C vitamini, β -karoten, selenyum gibi antioksidanlar, sağlık üzerine olumlu etkilere sahiptir (A. Puertollano vd., 2011). Bu bilgiler dahilinde bu çalışmanın amacı, A, C ve E vitaminlerinin immün sistem üzerine etkilerini ve bu vitaminlerin antioksidan rollerini güncel kanıtlarla derlemektir.

1. E Vitaminine Genel Bakış

E vitamininin (α -tokoferol) keşfi, üremede gerekli olan hayati bir bileşen olarak 1922' de gerçekleşmiştir. Bugün, α -, β -, γ - ve δ -tokoferol ve α -, β -, γ - ve δ tokotrienol olmak üzere doğal olarak oluşan sekiz E vitamini izoformu vardır. E Vitamini, kromanol halkasından hidrojen vererek serbest radikalleri doğrudan nötralize edebilen güçlü bir antioksidandır (Meganathan & Fu, 2016).

α -Tokoferol, E vitamininin en baskın formu olarak kabul edilir. Karaciğerdeki α tokoferol transfer proteini esas olarak α -tokoferölü bağlamaktadır. Bu durum tokotrienollerin göz ardı edilmesine neden olmuştur. Tokotrienollerini inceleyen tüm E vitamini yayınları, %3'lük bir orana sahiptir. Bununla birlikte, tokotrienollerin, α -tokoferole göre üstün antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Peh vd., 2016).

E vitamininin besin kaynaklarına bakıldığında, çoğunlukla sebzelerde, bitkilerde ve bitkisel yağlarda bulunmaktadır. E vitamininin farklı izoformlarına göre besin kaynaklarına göre farklılık göstermektedir. Örneğin, α -tokoferol badem, avokado, fındık, yer fıstığı gibi besinlerde bulunurken, β -tokoferol kekik, haşhaş gibi besinlerde, γ -tokoferol ceviz, antep fıstığı, susam gibi besinlerde, δ -tokoferol ahudududa, tokotrienoller ise pirinç kepeği yağı, palm yağı gibi besinlerde bulunmaktadır (Frega vd., 1998; U.S. Department of Agriculture, t.y.).

1.2. Antioksidan Olarak E Vitamini

E vitamini, en güçlü antioksidanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Antioksidan özelliği, serbest radikalleri veya ROS nötralize etmek için hidrojen veren tokokromanollerin aromatik halkasından hidrosil grubuna atfedilmektedir (Peh vd., 2015). Serbest radikallerin hücre zarına saldırması, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklardan sorumlu olan peroksil radikallerine ve lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (Hemalatha & Rao, 2004). Olası mekanizmaya bakıldığında ilk olarak, tokotrienoller, hücre zarı çift tabakasında daha düzgün bir şekilde dağılmıştır (Palozza vd., 2006). İkinci olarak, tokotrienoller, doymamış izoprenoid yan zinciri nedeniyle fosfolipidler üzerinde daha güçlü bir düzensizlik etkisine sahiptir, bu da kromanol halkası üzerinde "ark" yapısına neden olur, böylece lipid radikalleri ile daha etkili bir etkileşim sağlar (Ahsan vd., 2014). Son olarak, tokotrienoller, kromanoksil radikallerinden tokoferollere göre daha yüksek bir geri dönüşüm verimliliğine sahiptir (Packer vd., 2001).

E vitamininin reaktif nitrojen türleri (RNS) üzerindeki antioksidan etkinliği son zamanlarda fazlaca dikkat çekmektedir. RNS, nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit (NO₂) ve peroksinitriti içerir. α-tokoferolün NO₂ ile reaksiyonu bir nitrozatlama maddesi verirken, γ-tokoferol nitrozan türler oluşturmadan NO₂'yi NO'ya çevirir (Cooney, 1995).

1.3. İmmün Sistem ve E Vitamini

E vitamini, bağışıklık fonksiyonunu düzenlediği bilinen en etkili mikrobesein öğelerinden biridir. Bu durum kısmen, hücre zarında çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna karşı koruyucu etkisinden kaynaklanır. Böylece yüksek metabolik aktivite ve patojenlere karşı normal savunma görülür ve oksidatif stres önlenir (Lewis vd., 2019). Hayvan ve insan çalışmaları, E vitamini eksikliğinin hem humoral (antikor üretimi) hem de hücre aracılı bağışıklık fonksiyonlarını bozduğunu göstermiştir (14).

Hayvanlarda E vitamini takviyesi; timik T hücre farklılaşması, lenfosit proliferasyonu, interlökin-2 (IL-2) üretimi, yardımcı T hücresi aktivitesi ile T hücre aracılı fonksiyonlarda iyileşme görülmüştür (Meydani vd., 1986; Y. Wang & Watson, 1994). Doğal öldürücü hücre aktivitesi ve makrofaj fagositik kapasitesi dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonları da E vitamini takviyesi ile artabilir. Özellikle ileri yaştaki bireylerde E vitamini takviyesi, bağışıklık ve inflamasyon tepkilerinin iyileşmesinde etkili görünmektedir (De La Fuente vd., 2008).

1.4. E Vitamininin İmmünoregülatör Etkilerinin Mekanizmaları

E vitamini, bağışıklık hücreleri üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir ve çoğu kanıt, T hücre işlevi üzerindeki etkilere odaklanan çalışmalardan elde edilmiştir. Diğer hücreler üzerindeki etkilere benzer şekilde, reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılmasının ve oksidatif stresin azaltılmasının, E vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinde önemli bir rol oynadığı genel olarak kabul edilmektedir. Membran bütünlüğü, inflamasyon, sinyal iletimi ve hücre bölünmesi oksidatif strese duyarlı süreçlerdir (Lewis vd., 2019).

Bağışıklık hücreleri, önemli düzenleyici genleri modüle etmek için, dış sinyallerin farklı sinyal iletim mekanizmaları yoluyla plazmaya ve çekirdeğe çevrildiği birincil alan olduğundan, bağışıklık hücreleri, hücre zarı kompozisyonuna ve yapısına büyük ölçüde bağımlıdır (X. Wang, 1999). Yaşlı farelerden alınan izole edilmiş dalak saf T hücreleri, genç farelerden alınan T hücrelerine kıyasla IL-

2'yi bölme ve üretme konusunda önemli ölçüde daha düşük bir yeteneğe sahip görülmüştür (Adolfsson vd., 2001).

E vitamini, proinflatuar sitokinler ve bir lipid aracı olan prostaglandin E2 (PGE2) gibi inflamatuvar aracınların modülasyonu yoluyla T hücreleri üzerinde dolaylı düzenleyici etkilere sahiptir (Meydani vd., 2005). PGE2, baskılanmış T hücresi tepkisine yol açan siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırmak için adenilat siklazı aktive eder. PGE2; T hücre proliferasyonunun inhibisyonu, IL-2 reseptör ekspresyonu, IL-2 üretimi dahil olmak üzere hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemini etkiler (21,22).

2. A Vitaminine Genel Bakış

A vitamini, alisiklik bir halka içeren bir doymamış monohidrik alkol grubudur ve yağda çözünür. 1928' de Green ve Mellandy, A vitamininin organizmaların antiinflamatuvar yanıtını artırabileceğini bildirmiş ve "anti inflamasyon vitamini" olarak adlandırmıştır. Daha sonra, A vitamininin antiinflamatuvar kapasitesi 1980' lerde ve 1990'larda geniş çapta incelenmiştir. A vitamini, retinol, retinal ve retinoik asit (RA) formunda bulunur. RA, biyolojik olarak aktif formdur ve iki önemli türevde bulunur (Green & Mellanby, 1928; Kolb, 1981).

A vitamininin besin kaynaklarına bakıldığında, yeşil yapraklı sebzeler, havuç, bal kabağı, karaciğer, süt, yumurta, palm yağı örnek verilebilir (Gilbert, 2013).

2.1. Antioksidan Olarak A Vitamini

A vitamininin antioksidan aktivitesi farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bu radikaller hücrenin lipid fazında peroksidasyonu yaymadan ve hidroperoksitler üretmeden önce, peroksil radikalleri ile birleşerek zincir kırıcı antioksidan görevi görebilir. Peroksil radikallerini stabilize etmenin yanı sıra, A vitamininin radikal türler tarafından doğrudan oksitlendiği, 5,6-retinoid epoksit ürettiği ve böylece lipid radikalini stabilize ettiği bulunmuştur (Palace vd., 1999).

2.2. İmmün Sistem ve A Vitamini

RA, nükleer retinoik asit reseptörü (RAR) proteininin ligandıdır. RAR ailesinin üç ana üyesi vardır (α (izoformlar a1-2), β (izoformlar b1-4) ve γ) (27). Nükleer RAR, hücre tipine ve dokuya göre gen transkripsiyonunu düzenleyen, ligand aktive eden bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görmektedir (Repa vd., 1993). RA' nın RAR' a bağlanması, corepressor kompleksinin salınmasına ve koaktivatör proteinlerle birleşmesine, ardından hedef genlerin değiştirilmiş transkripsiyonuna ve nihayetinde hücre fonksiyonunda değişikliklere yol açar. RA ayrıca sitokrom P450 ailesi tarafından daha polar metabolitlere oksidasyona uğrar. Lipofilik molekül olan RA, sentezlendiği hücre içinde hareket edebilir (otokrin) veya yakındaki hücrelerde parakrin bir şekilde hareket edebilir (Taimi vd., 2004).

RA' nın daha önce hem proliferasyonu teşvik ettiği hem de timositlerin apoptozunu düzenlediği gösterilmiştir (Riabroy & Tanumihardjo, 2014). Farelerde A vitamini eksikliği hem T hücresi aracılı hem de antikora bağımlı immün yanıtlarda kusura yol açabilmektedir (Van Bennekum vd., 1991). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerinin farklılaşması, olgunlaşması ve işlevinin düzenlenmesinde A vitamini önemli rol oynamaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, fagositoz ve sitotoksik aktivite yoluyla immüno-düzenleyici işlevler gerçekleştiren doğal öldürücü T hücrelerinin aktivasyonu yoluyla patojen istilasına anında yanıt başlatan makrofajlar ve nötrofillerden oluşur.

Kolonik CD169 + makrofajların düzgün gelişimi ve farklılaşması için A vitamininin gerekli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Hiemstra vd., 2014).

Trans RA; makrofajlarda monosit farklılaşmasını indükleyerek inflamatuvar reaksiyonları inhibe edebilir, makrofajlardan inflamatuvar faktörlerin salınımını inhibe edebilir, kemik iliğindeki M1 makrofajlarının M2 makrofajlarına dönüşmesini indükleyebilir (Vellozo vd., 2017). Trans RA, nötrofillerin çekirdeğindeki RA reseptörüne etki ederek mTOR (rapamisin memeli hedefi) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla nötrofil farklılaşmasını ve heterojenliği indükler. Bu yol, nötrofil hücre dışı tuzaklarını ve sitotoksititeyi artırarak birden fazla tümör hücresinin etkili bir şekilde öldürülmesine izin verir. RA, IFN- γ (interferon gama) ekspresyon seviyesini düşürerek ve IL-5 sekresyonunu artırarak, doğal öldürücü T hücrelerinin erken farklılaşma aşamasında düzenleyici bir rol oynar (Shrestha vd., 2017). Dendritik hücreler, güçlü ve çok yönlü antijen sunan hücrelerdir ve doğal ve adaptif immün yanıtı düzenleyebilen bağışıklık sistemimizin özel nöbetçileridir. Trans RA, dendritik hücrelerin öncüllerinin farklılaşmasını düzenleyebilir (Worbs vd., 2017).

2.3. A Vitamininin T Hücreler Üzerine Etkisi

T hücreleri, kemik iliğinden üretilir. T hücreler, olgun T hücrelerine dönüşmek için timusa göç eder ve hedeflenen periferik lenfoid dokulara taşınır. Bağırsaklarda lamina propriada RA, CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin bağırsakta yerleşmesi için temel bir düzenleyicidir. Diğer bir ifadeyle RA, T hücresi göçünü indüklemektedir (Mora & Von Andrian, 2006). Düzenleyici T hücreleri (Treg), bağışıklık toleransını koruyan ve otoimmün yanıtı düzenleyen T hücrelerinin bir alt popülasyonudur (Zheng vd., 2007). Foxp3, Treg'lerin farklılaşması ve efektif fonksiyonu için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür. Trans RA, Foxp3 ekspresyonunu artırır, böylece saf T hücrelerinin Treglere farklılaşmasını indükler ve IL-17 ekspresyonunu inhibe eder. Trans RA' nın Treg'lerin farklılaşmasını indüklemenin yanı sıra, Trans RA'nın hem Treg'lerin stabilitesini hem işlevselliğini hem de immüno-düzenleyici fonksiyonlarını arttırdığını ve koruduğunu bildirilmiştir (Ma vd., 2013).

2.4. A Vitamininin B Hücreler Üzerine Etkisi

B hücreleri tarafından antikor üretilmektedir. Antikorlar, belirli bir immünooglobulin sınıfını temsil eder (Pantazi vd., 2015). RA'nın B hücrelerine doğrudan RA reseptörü yoluyla etki ettiği ve böylece IgA sentezini ve sekresyonunu etkilediği görülmüştür. Treg'ler B hücre yanıtının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğundan, RA'nın B hücreleri de etkilemesi oldukça muhtemel olarak düşünülmektedir (Ghodratizadeh vd., 2014).

İmmün hücrelerin spesifik IgE antikorları aracılığıyla antijen uyarımı, çoğu otoimmün koşulda yer alan hızlı, spesifik bir aşırı duyarlılık yanıtına neden olmaktadır. Kanıtlar, RA' nın IgE baskılayıcı aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Trans RA' nın IgE üzerindeki inhibitör etkisi esas olarak IgE' nin RA reseptörü aracılığıyla sentezini ve salgılanmasını aşağı regüle etmesine dayanmaktadır. Düzenleyici B hücreleri, immünomodülatör işlevlere sahip bir B hücre alt grubu sınıfıdır. Yapılan araştırmalarda RA' nın Breg aktivitesine modüle ettiği ve kolit, artrit ve lupus üzerinde iyileştirici etkilere sahip olabileceği görülmüştür (Heine vd., 2018).

3. C Vitaminine Genel Bakış

Askorbik asit olarak da adlandırılan C vitamini, skorbütü önlemedeki rolüyle tanımlanmış bir karbonhidrat molekülüdür. Vitamini, elektron verme yeteneğine sahip güçlü bir antioksidandır. Aynı

zamanda gen düzenleyici enzim ailesi için bir kofaktördür. C vitamini hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sisteminin çeşitli hücrel işlevlerini destekleyerek bağışıklık savunmasına katkıda bulunur. C vitamini epitel bariyer fonksiyonu destekleme ve oksidatif strese karşı koruma gibi özelliklere de sahiptir (Carr & Maggini, 2017).

C vitamininin besin kaynaklarına bakıldığında; turunçgiller, yeşil biber, kırmızı biber, çilek, domates, brokoli, brüksel lahanası, şalgam ve diğer yapraklı sebzelerde bulunur. Hayvansal kaynaklarda C vitamini içeriği düşüktür ve genellikle <30-40 mg/100 g'dır. Bu nedenle bitkisel kaynaklar, 5.000 mg/100 g'a kadar çıkan yüksek C vitamini içeriği ile önem kazanmaktadır (Chambial vd., 2013).

3.1. Antioksidan Olarak C Vitamini

Oksidanlar, üç genel biyomolekül sınıfı ile reaksiyona girebilir. Bunları kabaca hücrenin dış zarından hücrenin iç kısmına kadar buldukları sraya göre sınıflandırıldığında: lipid, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) olarak bilinmektedir. Askorbik asit, 6 karbonlu molekülün ikinci ve üçüncü karbonları arasındaki çift bağdan iki elektron verir. C vitaminine antioksidan etkisini bu özellik sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu reaksiyonun doğası gereği, C vitamininin kendisi bu süreçte oksitlenir. Bir elektron kaybindan sonra oluşan tür, bir serbest radikal, semidehidroaskorbik asit veya askorbil radikalidir. Diğer serbest radikallerle (eşleşmemiş elektrona sahip bir tür) karşılaştırıldığında, askorbil radikali 10^{-5} saniyelik yarılanma ömrü ile nispeten kararludur ve oldukça reaktif değildir. Bu özellik, askorbatın neden tercih edilen bir antioksidan olabileceğini açıklamaktadır. Basit bir ifadeyle, reaktif ve muhtemelen zararlı bir serbest radikal askorbat ile etkileşime girebilir. Reaktif serbest radikal azalır ve onun yerine oluşan askorbil radikali daha az reaktif olur. Daha az reaktif bir bileşimin oluşumu ile reaktif bir serbest radikalın indirgenmesi bazen serbest radikal süpürme veya söndürme olarak adlandırılır. Askorbat bu nedenle kimyasal özelliklerinden dolayı iyi bir serbest radikal süpürücüdür (Bielski vd., 1975; Buettner & Moseley, 1993).

3.2. İmmün Sistem ve C Vitamini

Bağışıklık sistemi üzerinde C vitamininin etkisi farklı başlıklar altında değerlendirilebilir. İlk olarak C vitamininin epitel bariyeri üzerine etkilerine bakıldığında; Kollajen sentezini ve stabilizasyonunu artırıp, ROS kaynaklı hasara karşı koruyabilir. Keratinosit farklılaşmasını ve lipid sentezini artırıp, fibroblast proliferasyonunu ve migrasyonunu artırıp yara iyileşmesini hızlandırabilir. C vitamini fagositler (nötrofiller, makrofajlar) üzerinde antioksidan/elektron donörü görevi görür. Motiliteyi/kemotaksiyi geliştirir. Apoptozu kolaylaştırır ve nekrozu/NETosisi (bir hücre ölüm programı) azaltır. C vitamini B- ve T-lenfositlerde farklılaşmayı ve çoğalmayı artırır. Aynı zamanda C vitamini inflamatuvar araçlarla sitokin üretimini modüle edip, histamin seviyelerini azaltabilir (Carr & Maggini, 2017).

Sonuç

Sağlığın sürdürülmesi ve iyileştirilmesinde antioksidan etkisi olan ve bağışıklık sistemini olumlu yönde etkileyen A, C ve E vitaminlerinin potansiyel olumlu etkileri olabileceği, yapılan araştırmalar sonucunda görülmüştür. Altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Maria, P. A., Puertollano, E., Alvarez de Cienfuegos, G., & A. De Pablo, M. (2011). Dietary Antioxidants: Immunity and Host Defense. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(14), 1752-1766. <https://doi.org/10.2174/156802611796235107>
- Adolfsson, O., Huber, B. T., & Meydani, S. N. (2001). Vitamin E-Enhanced IL-2 Production in Old Mice: Naive But Not Memory T Cells Show Increased Cell Division Cycling and IL-2-Producing Capacity. *The Journal of Immunology*, 167(7), 3809-3817. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.3809>
- Ahsan, H., Ahad, A., Iqbal, J., & Siddiqui, W. A. (2014). Pharmacological potential of tocotrienols: A review. *Nutrition & Metabolism*, 11(1), 52. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-52>
- Bielski, B. H. J., Richter, H. W., & Chan, P. C. (1975). SOME PROPERTIES OF THE ASCORBATE FREE RADICAL. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 258(1 Second Confer), 231-237. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29283.x>
- Buettner, G. R., & Moseley, P. L. (1993). EPR Spin Trapping of Free Radicals Produced by Bleomycin and Ascorbate. *Free Radical Research Communications*, 19(sup1), s89-s93. <https://doi.org/10.3109/10715769309056s89>
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Chambial, S., Dwivedi, S., Shukla, K. K., John, P. J., & Sharma, P. (2013). Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(4), 314-328. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0375-3>
- Childs, Calder, & Miles. (2019). Diet and Immune Function. *Nutrients*, 11(8), 1933. <https://doi.org/10.3390/nu11081933>
- Cooney, R. (1995). Products of γ -tocopherol reaction with NO₂ and their formation in rat insulinoma (RINm5F) cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 19(3), 259-269. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)00019-T](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00019-T)
- De La Fuente, M., Hernanz, A., Guayerbas, N., Manuel Victor, V., & Arnalich, F. (2008). Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radical Research*, 42(3), 272-280. <https://doi.org/10.1080/10715760801898838>
- Frega, N., Mozzon, M., & Bocci, F. (1998). Identification and estimation of tocotrienols in the annatto lipid fraction by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75(12), 1723-1727. <https://doi.org/10.1007/s11746-998-0323-1>
- Ghodratizadeh, S., Kanbak, G., Beyramzadeh, M., Dikmen, Z. G., Memarzadeh, S., & Habibian, R. (2014). Effect of carotenoid β -cryptoxanthin on cellular and humoral immune response in rabbit. *Veterinary Research Communications*, 38(1), 59-62. <https://doi.org/10.1007/s11259-013-9584-8>
- Gilbert, C. (2013). What is vitamin A and why do we need it? *Community Eye Health*, 26(84), 65.
- Green, H. N., & Mellanby, E. (1928). VITAMIN A AS AN ANTI-INFECTIVE AGENT. *BMJ*, 2(3537), 691-696. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3537.691>
- Heine, G., Hollstein, T., Treptow, S., Radbruch, A., & Worm, M. (2018). 9-cis retinoic acid modulates the type I allergic immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), 650-658.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.046>

- Hemalatha, S., & Rao, M. V. V. (2004). Sesame lignans enhance antioxidant activity of vitamin E in lipid peroxidation systems. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 262(1/2), 195-202. <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000038235.01389.a9>
- Hiemstra, I. H., Beijer, M. R., Veninga, H., Vrijland, K., Borg, E. G. F., Olivier, B. J., Mebius, R. E., Kraal, G., & Den Haan, J. M. M. (2014). The identification and developmental requirements of colonic CD169 + macrophages. *Immunology*, 142(2), 269-278. <https://doi.org/10.1111/imm.12251>
- Kolb, E. (1981). [Recent findings on the importance of vitamin A and its metabolism in man and laboratory animals]. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 36(23), 897-902.
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4), 487-494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>
- Ma, J., Liu, Y., Li, Y., Gu, J., Liu, J., Tang, J., Wang, J., Ryffel, B., Shen, Y., Brand, D., Liu, Z., & Zheng, S. G. (2013). Differential role of all -trans retinoic acid in promoting the development of CD4+ and CD8+ regulatory T cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 95(2), 275-283. <https://doi.org/10.1189/jlb.0513297>
- Meganathan, P., & Fu, J.-Y. (2016). Biological Properties of Tocotrienols: Evidence in Human Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms17111682>
- Meydani, S. N., Han, S. N., & Wu, D. (2005). Vitamin E and immune response in the aged: Molecular mechanisms and clinical implications. *Immunological Reviews*, 205(1), 269-284. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00274.x>
- Meydani, S. N., Meydani, M., Verdon, C. P., Shapiro, A. A., Blumberg, J. B., & Hayes, K. C. (1986). Vitamin E supplementation suppresses prostaglandin E21 synthesis and enhances the immune response of aged mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, 34(2), 191-201. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(86\)90034-5](https://doi.org/10.1016/0047-6374(86)90034-5)
- Mora, J. R., & Von Andrian, U. H. (2006). T-cell homing specificity and plasticity: New concepts and future challenges. *Trends in Immunology*, 27(5), 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.03.007>
- Packer, L., Weber, S. U., & Rimbach, G. (2001). Molecular Aspects of α -Tocotrienol Antioxidant Action and Cell Signalling. *The Journal of Nutrition*, 131(2), 369S-373S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.369S>
- Palace, V. P., Khaper, N., Qin, Q., & Singal, P. K. (1999). Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(5-6), 746-761. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00266-4)
- Palozza, P., Verdecchia, S., Avanzi, L., Vertuani, S., Serini, S., Iannone, A., & Manfredini, S. (2006). Comparative antioxidant activity of tocotrienols and the novel chromanyl-polyisoprenyl molecule FeAox-6 in isolated membranes and intact cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 287(1-2), 21-32. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9020-7>
- Pantazi, E., Marks, E., Stolarczyk, E., Lycke, N., Noelle, R. J., & Elgueta, R. (2015). Cutting Edge: Retinoic Acid Signaling in B Cells Is Essential for Oral Immunization and Microflora Composition. *The Journal of Immunology*, 195(4), 1368-1371. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500989>
- Peh, H. Y., Ho, W. E., Cheng, C., Chan, T. K., Seow, A. C. G., Lim, A. Y. H., Fong, C. W., Seng, K. Y., Ong, C. N., & Wong, W. S. F. (2015). Vitamin E Isoform γ -Tocotrienol Downregulates House Dust Mite-Induced Asthma. *The Journal of Immunology*, 195(2), 437-444. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500362>
- Peh, H. Y., Tan, W. S. D., Liao, W., & Wong, W. S. F. (2016). Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacology & Therapeutics*, 162, 152-169. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.003>

- Repa, J. J., Hanson, K. K., & Clagett-Dame, M. (1993). All-trans-retinol is a ligand for the retinoic acid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(15), 7293-7297. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.15.7293>
- Riabroy, N., & Tanumihardjo, S. A. (2014). Oral Doses of α -Retinyl Ester Track Chylomicron Uptake and Distribution of Vitamin A in a Male Piglet Model for Newborn Infants. *The Journal of Nutrition*, 144(8), 1188-1195. <https://doi.org/10.3945/jn.114.191668>
- Shrestha, S., Kim, S.-Y., Yun, Y.-J., Kim, J.-K., Lee, J. M., Shin, M., Song, D.-K., & Hong, C.-W. (2017). Retinoic acid induces hypersegmentation and enhances cytotoxicity of neutrophils against cancer cells. *Immunology Letters*, 182, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.01.001>
- Taimi, M., Helvig, C., Wisniewski, J., Ramshaw, H., White, J., Amad, M., Korczak, B., & Petkovich, M. (2004). A Novel Human Cytochrome P450, CYP26C1, Involved in Metabolism of 9-cis and All-trans Isomers of Retinoic Acid. *Journal of Biological Chemistry*, 279(1), 77-85. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308337200>
- U.S. Department of Agriculture. (t.y.). FoodData Central. Geliş tarihi 15 Temmuz 2023, gönderen <https://fdc.nal.usda.gov/>
- Van Bennekum, A. M., Kong, L. R. W. Y., Gijbels, M. J. J., Tielen, F. J., Roholl, P. J. M., Brouwer, A., & Hendriks, H. F. J. (1991). Mitogen Response of B Cells, but not T Cells, is Impaired in Adult Vitamin A-Deficient Rats. *The Journal of Nutrition*, 121(12), 1960-1968. <https://doi.org/10.1093/jn/121.12.1960>
- Vellozo, N. S., Pereira-Marques, S. T., Cabral-Piccin, M. P., Filardy, A. A., Ribeiro-Gomes, F. L., Rigoni, T. S., DosReis, G. A., & Lopes, M. F. (2017). All-Trans Retinoic Acid Promotes an M1- to M2-Phenotype Shift and Inhibits Macrophage-Mediated Immunity to *Leishmania major*. *Frontiers in Immunology*, 8, 1560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01560>
- Wang, X. (1999). Vitamin E and its function in membranes. *Progress in Lipid Research*, 38(4), 309-336. [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(99\)00008-9](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(99)00008-9)
- Wang, Y., & Watson, R. R. (1994). Vitamin E supplementation at various levels alters cytokine production by thymocytes during retrovirus infection causing murine AIDS. *Thymus*, 22(3), 153-165.
- Worbs, T., Hammerschmidt, S. I., & Förster, R. (2017). Dendritic cell migration in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 30-48. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.116>
- Zheng, S. G., Wang, J., Wang, P., Gray, J. D., & Horwitz, D. A. (2007). IL-2 Is Essential for TGF- β to Convert Naive CD4+CD25- Cells to CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells and for Expansion of These Cells. *The Journal of Immunology*, 178(4), 2018-2027. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2018>

Dental İmplantlarda Kayıp Nedenleri: Güncel Görüşler

Causes of Implant Failure: Current Opinions

Ayşegül SUNAR¹ Ali Hakan DEVELİOĞLU² Derleme Makale
Review ArticleGeliş tarihi/Received:
09.05.2023Son revizyon teslimi/Last
revision received:
30.05.2023Kabul tarihi/Accepted:
07.06.2023Yayın tarihi/Published:
31.05.2023

Atıf/Citation:

Sunar, A., & Develioğlu, A. H. (2023). Dental İmplantlarda Kayıp Nedenleri: Güncel Görüşler. *Journal of Kocaeli Health and Technology University*, 1(1), 48-58.

DOI:

ÖZ

Diş kayıplarının giderilmesinde dental implantların yaygınlaşması, beraberinde implant kayıplarını da gündeme getirmektedir. İmplant başarısızlığı olarak implant kayıpları; uygun olmayan tedavi planlaması ve cerrahi uygulama komplikasyonlarından kaynaklı olmasının yanı sıra; implant sistem ve yüzeyleri, hastaya ait faktörler ile de ilişkili olduğu noktasında önemini korumaktadır. Bu derleme, dental implant kayıp nedenlerinin çeşitli yönleri hakkında fikir vermeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dental İmplant, İmplant Kaybı, Implant Failure

- ¹ Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Arupa Meslek Yüksekokulu, Dr. Öğr. Üyesi aysegul.sunar@kocaelisaglik.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6340-8092
- ² Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Prof. Dr. aysegul.sunar@kocaelisaglik.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2228-488X

ABSTRACT

The prevalence of dental implant applications in eliminating tooth losses brings the issue of implant failure on the agenda. Loss of implant in terms of implant failure may be resulting from improper treatment plan and surgical complications, as well as it may be related to the implant system and surface characteristics and the patient-related factors. This review aims at providing an idea about the various aspects of the causes of implant failure.

Keywords: Dental İmplant, Implant Loss, Implant Failure

Giriş

Dental implantlar, insan uygarlığının başlangıcından bu yana farklı şekillerde eksik dişleri onarmak için kullanılmıştır (Shulman & Driskell, 1997). Dr. Per-Ingvar Brånemark, 1952'de titanyum implantların daha yüksek bir başarı oranına sahip olduğunu keşfetmiş, bu da mevcut diş implantları için bir temel oluşturmuştur (Pye vd., 2009). 1969 yılında Brånemark'ın osteointegrasyonu keşfetmesi, ardından titanyum implantlar ile yaptığı çalışmalar sonucunda, dental implantların kullanımının bugünkü düzeyine gelmesinin temelleri atılmıştır (Pye vd., 2009; *The evolution of dental implants throughout history*, t.y.). Diş implantları, kuron, köprü, total protez, yüz protezi gibi bir diş protezini desteklemek veya ortodontik çapa görevi görmek için çene veya kafatası kemiğiyle arayüz oluşturan cerrahi bir bileşendir.

Dental implantların başarı kriterleri; mobilite, peri-mukozitis, süpürasyon ile beraber peri-implantitis, radyografide implant çevresinde devam eden radyolusensi ve ağrı olmaması, ile klinik olarak sondalamada kanama ve 5 mm'den fazla cep derinliğinin gözlenmemesi olarak belirtilmektedir (Albrektsson vd., 1986; Iacono & The Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology, 2000; National Institutes of Health Consensus, 1978).

Yapılan bir çalışmada beş yıl sonra %4,3'ten, 10 yıl sonra %26,4'e, bağlantıyla ilgili sorunların (vida gevşemesi veya kırılması) sıklığının arttığı, simante edilen restorasyonların %9' ununda beş yıl içinde %6,2 ve 10 yıl içinde %24,9'unda retansiyon kaybı meydana geldiği belirtilmiştir (Wennstrom vd., 2005). Bu sorunların ortaya çıkmasının "önlenmesi" ve artan komplikasyon insidansı sorununun çözümünün "doğru terapi" olduğuna işaret etmektedir. Sonuç olarak, komplikasyonlara yol açabilecek sistemik sorunların farkındalığının artması ve daha iyi bir tedavi planlamasının, komplikasyon riskini azaltabileceği vurgulanmaktadır (Wennstrom vd., 2005). Bunun yanı sıra bir başka çalışmada, implantların ağız içinde kalma oranı %97 olarak saptanmıştır (Busenlechner vd., 2014). İmplant stabilizasyonunda ve değerlendirilmesinde; klinisyenlere, ileri görüntüleme yöntemleri, cerrahi kılavuzlar, bilgisayarlı tedavi planlaması gibi yöntemlerin yardımcı olacağı belirtilmektedir (Sánchez-Gárces & Gay-Escoda, 2004).

1. İmplantlarda Kaybı Değerlendirme Kriterleri

İmplantlarda meydana gelen erken/geç başarısızlık belirtilerinin iyi değerlendirilmesi gerekir. Radyolojik olarak değişiklikler görülmeden önce implant kenarındaki marjinal enfeksiyonlar, spontan ve sondalama ile meydana gelen süpürasyon gibi durumlar implant kayıplarına neden olabilir. Diğer bir nokta ise peri-implant dokularda sondalamada kanamanın değerlendirilmesidir. Ayrıca implantların etrafındaki 5 ila 6 mm'den fazla dişeti cebi derinliği anaerobik bakteriler için bir ortam oluşturmak ile beraber enflamasyon veya eksudasyona neden olabilir. İmplantları değerlendirmede

kullanılan diğer bir kriter de fonksiyon sırasında implantlarda ağrı olmamasıdır. İmplantta mobilite ise bir diğer önemli implant başarısızlık kriteridir. İmplant etrafındaki radyografik marjinal kemik kaybı ise bir diğer önemli faktör olarak değerlendirilir (Esposito vd., 1998). Adell ve arkadaşları, Brånemark osteointegre implantlar için ortalama kemik kaybını ilk yıl için 1,5 mm; ardından yıllık ortalama 0,1 mm olarak belirtmişlerdir (National Institutes of Health Consensus, 1978).

2. İmplant Başarısızlık Aşamalar

2.1. Ameliyattan Sonra Meydana Gelen Başarısızlıklar

Genellikle implantın yanlış yerleştirilmesi sonucu oluşur. İmplantın enfekte bir yuvaya yerleştirilmesi, patolojik lezyon veya olgunlaşmamış kemik, enfeksiyon veya yumuşak doku komplikasyonları olan bölgeye yerleştirilmesi ile ilişkilidir (Askary vd., 1999).

2.2. İyileşme Başlığı ve/veya Abutment Yerleştirilmesi ile Ortaya Çıkan Başarısızlıklar

İmplantlar ameliyatın ikinci aşamasında başarısız olabilir. Abutment veya iyileşme başlığı yerleştirme sırasında aşırı tork uygulanması ile alakalıdır (National Institutes of Health Consensus, 1978).

2.3. Operasyondan Sonra ortaya çıkan Başarısızlıklar

En yaygın nedeni oklüzal travmadır. Klinik olarak peri-implantitis olarak değerlendirilir (National Institutes of Health Consensus, 1978).

3. Dental İmplant Kayıp Nedenler

İmplant başarısızlığı birden fazla faktörün sonucudur. Genel olarak, hekim, konak ve implant kaynaklı olarak değerlendirilmektedir. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar, maksiller-mandibuler implant bölgelerindeki kemiğin miktarı ve kalitesi, implant yüzey işlemleri ve özellikleri, implant başarısızlığıyla bağlantılı istatistiksel olarak incelenen parametrelerden bazılarıdır. Etiyolojik kayıp nedenleri genel olarak konağa, cerrahi işleme, implant türüne ve restoratif nedenlere göre sınıflanabilir. Osteointegrasyonun olmaması, fonksiyonel ve fizyolojik problemlerin yanı sıra uygun olmayan estetik durumlar da implant kayıplarına neden olabilir. Destek yumuşak ve sert doku problemleri de tek tek ve kombine olarak implant kayıp nedenleri olarak izlenmektedir (Kourtis vd., 2004).

3.1. İmplantlarda Erken ve Geç Dönem Kayıp Nedenleri

Dental implant başarısızlıkları, ayrıca erken ve geç implant başarısızlıkları olarak sınıflandırılır. Erken implant başarısızlığı, nihai bir protezin yerleştirilmesinden önce klinik hareketlilik gösteren implant anlamına gelir. Bu genellikle vücudun implantı kabul etmediği biyolojik problemlerden kaynaklanır ve dental implantın “reddi” olarak adlandırılır. Erken implant başarısızlığı, immünolojik, genetik değişkenlerle de bağlantılı olabilir. Sonuç olarak implant bölgesindeki kanama, enfeksiyon ve ağrı implantın erken komplikasyonlarıdır. Geç implant başarısızlığı ise implantın yerleştirilmesinden sonraki 1-3 yıl içinde ortaya çıkar. Geç dönem implant kayıpları, implant ve hastaya bağlı faktörler ile meydana gelir. İmplant kayıpları genel olarak iki ana başlık altında, “erken ve geç dönem kayıpları” olarak Tablo 1’de kısaca özetlenmiştir (Kourtis vd., 2004).

Tablo 1: İmplantlarda Erken ve Geç Dönem Kayıp Nedenleri

İmplantlarda Erken Dönem Kayıp nedenleri	İmplantlarda Geç Dönem Kayıp Nedenleri
Zayıf kemik kalitesi ve miktarı, kontrol edilemeyen diabetes mellitus(Tip II), AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome = Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu), osteoporoz gibi sistemik hastalıklar, kortikosteroidler ve bifosfonatlar gibi ilaçlar, sigara, enfeksiyon, primer stabilite eksikliği, cerrahi travma	Aşırı yükleme, peri-implantitis, bruksizm gibi parafonksiyonlar, yetersiz protetik yapı, travmatik oklüzyon

Erken başarısızlık, osseointegrasyonun birkaç hafta ila aylar içinde başarısız olduğu durumdur. Kemik nekrozu, bakteriyel enfeksiyon, cerrahi travma, yetersiz başlangıç stabilitesi ve erken oklüzal yükleme erken başarısızlığa neden olabilir. Geç başarısızlık ise fonksiyonel yüklemekten sonra zaman içinde ortaya çıkan başarısızlık olup enfeksiyon ve aşırı yüklenme nedeniyle oluşur.

3.2. Dental İmplantlarda Kayıplara Neden Olan Lokal ve Sistemik Faktörler

Dental implantlarda kayıplara neden olan lokal ve sistemik faktörler konak ve implant ile ilişkili göstermektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, yaş, hastanın sistemik durumu, implant uzunluğu, implantın çapı, kemik kalitesi ve implant bölgesi gibi durumlar implantların hayatta kalma oranını belirleyen faktörler olarak değerlendirilmektedir. Tablo 2’de dental implant başarısızlıkları lokal ve sistemik faktörlere göre sınıflandırılmıştır (Götz, 2010).

Tablo 2: Dental İmplantlarda Kayıplarda neden olan Lokal ve Sistemik Faktörler

Dental İmplantlarda Lokal Faktörler	Dental İmplantlarda Sistemik Faktörler
Peri-İmplantitis, peri mukozitis, implantın yüzey özellikleri, implant kırılması, kemik kalitesi, oklüzyon, yapışık dişeti miktarı, oral hijyen gibi	Yaş, sigara, bifosfonat kullanımı, kortikosteroid kullanımı, radyoterapi, organ transplantasyonu, sistemik hastalıklar (çok yüksek riskli ve önemli derecede riskli hastalıklar) gibi

3.2.1. Peri- İmplant Hastalıklar

Dental implant başarısızlığının en sık gözlenen, önlenebilir nedeni enfeksiyondur. İmplant tedavisinin herhangi bir aşamasında, implantın başarısız olmasına neden olabilecek bir bakteriyel enfeksiyon meydana gelebilir (Sánchez-Gárces & Gay-Escoda, 2004).

Peri-implant hastalıklar, implantın etrafını saran yumuşak ve sert dokularda meydana gelen patolojik değişikliklerdir. İmplantın etrafını saran yumuşak doku ile sınırlı olan inflamatuvar değişiklikler, peri-implant mukozitisidir. Peri-implantitis ise, implantları çevreleyen yumuşak dokularda kemik kaybıyla birlikte inflamatuvar bir yanıtı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Peri-implantitis kavramı, implantın açıkta kalan yüzeylerinde plak birikmesinin neden olduğu plak kaynaklı enfeksiyondur. Peri-implantitis, dental implantları çevreleyen dokularda ortaya çıkan, peri-implant mukozasında iltihaplanma ve bunun sonucunda kademeli kemik kaybı ile karakterize plakla ilişkili patolojik bir hastalıktır. Peri-implantitis genellikle erken evrelerinde teşhis edilemez iken ilerleyen zamanlarda belirgin kemik kaybına neden olan inflamatuvar bir lezyondur. Bakteriyel kolonizasyon,

zayıf oral hijyen, subgingival bölgedeki siman artıkları ve implant bileşenleri arasındaki mikroskobik boşluklar peri-implantitisi indükleyebilecek durumlardır. Sondalamada kanama, cep oluşumu, radyografide kemik rezorpsiyonu, diş etinde şişlik, renk değişikliği, süpürasyon periimplantitisin belirtileri arasındadır (Carra vd., 2022; Lindhe vd., 2008).

3.2.2. Gecikmiş iyileşme ile ilişkili implant başarısızlıkları

Gecikmiş iyileşme ile ilişkili implant başarısızlıklarının; cerrahi travmadan (irrigasyon eksikliği ve aşırı ısınma), mikro hareketten, hastalara ait çeşitli lokal ve/veya sistemik durumlardan büyük ölçüde etkilendiği düşünülmektedir (Staedt vd., 2020). Aşırı yüke bağlı implant başarısızlıklarının ise, implantlara uygulanan fonksiyonel yükün, kemiğin taşıyabileceğinden daha fazla olduğunda ortaya çıktığı belirtilmektedir. Şiddetli yüklemeye koşullarına ek olarak, zayıf cerrahi teknik, düşük kemik kalitesi ve yetersiz protez tasarımının, implant başarısızlıklarına neden olan ek faktörler olduğu görülmektedir (Staedt vd., 2020).

3.2.3. İmplant Malpozisyonlarına Bağlı Estetik Komplikasyonlar

İmplant tedavisi ile en iyi estetik ve fonksiyonel sonuçları elde etmek için implantların uygun üç boyutlu (3D) yerleşimi esastır. İmplant uygulamalarındaki estetik zorlukların ana nedenlerinden biri, estetik bölgelerde implantın yanlış konumlandırılmasıdır. İmplant malpozisyonu için üç olası yön meziodistal, korona-apikal ve orofasyaldır (Chan vd., 2014). Bölgenin sert ve yumuşak dokuları, amaçlanan implant pozisyonuna göre dikkatlice ölçülmelidir. Fasiyal kemiğin kalınlığı 2 mm olmalı ve implant, 3D konumuna uygun yerleştirilmelidir. Ayrıca çok sayıda diş kaybının olduğu durumlarda, cerrahi kılavuz stentler de kullanılmalıdır (Bousquet vd., 2021).

3.2.4. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu ile İlgili Komplikasyonlar

Kemik içi implantların kullanımı, yetersiz kemik hacmi olan çene kemiği bölgelerinde, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunun (GBR) ortaya çıkması sayesinde artmıştır. En sık görülen GBR durumu, membranın ağız ortamına açılması olarak belirtilmiş ve bu durumun implant kaybına neden olacağı bildirilmiştir (Nyman vd., 1986).

3.2.5. Dental İmplantlarda Kayıplarda Neden Olan Sistemik Hastalıklar ve Durumlar

İmplant kayıplarında sistemik hastalıklar ve durumlar konak bağlantılı faktörler olarak karşımıza çıkarlar. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce implant başarısızlığının potansiyel risk faktörlerini ve göstergelerini anlamak çok önem taşımaktadır. Durum tespiti, klinisyenlerin tedaviyi buna göre planlamasına yardımcı olabilir ve uzun vadeli başarılı bir tedavi sonucunu kolaylaştırabilir. İmplant tedavisinin başarısı için anahtar faktörlerden biri uygun hasta seçimidir. Çünkü dental implantlarda başarı, hastanın genel sağlığı veya tıbbi durumundaki herhangi bir değişiklikten önemli ölçüde etkilenebilir. Bu nedenle tıbbi olarak tedaviye uygun olmayan hastalarda uygulama yapılmaması önemli bir noktadır. Ayrıca hastalar herhangi bir klinik tedaviden önce, oral cerrahi prosedürler ve müteakip iyileşme ile ilgili bilinen tüm risk faktörleri ve durumları açısından, kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Dental implant kontrendikasyonları aşağıda belirtilen başlıkları içerir ancak bunlarla da sınırlı değildir (Dutta vd., 2020; Rotim, 2021).

- Vasküler durumlar
- Kontrolsüz diyabet
- Pıhtılaşma bozuklukları

- Antikoagülan tedavi
- Aşırı sigara içmek
- Metabolik kemik hastalığı
- Kemoterapi veya radyoterapi
- Nöropsikiyatrik bozukluklar (Parkinson, Epilepsi)
- Lichen planus
- Sjögren sendromu
- AIDS
- Kronik periodontal inflamasyon
- Yetersiz yumuşak doku
- Yara ve/veya kemik iyileşmesi ile ilişkili metabolik veya sistemik bozukluklar
- Kemiğin yeniden şekillenmesini engelleyen veya değiştiren farmasötiklerin kullanımı (Bifosfonat, Kortikosteroid grubu ilaç kullanımı)
- Hastanın yeterli günlük ağız hijyenini sürdürme yeteneğini engelleyen bozukluklar
- Kontrolsüz parafonksiyonel alışkanlıklar
- Yetersiz kemik yüksekliği ve/veya genişliği

Kardiyovasküler bozukluklar, implant başarısızlığı için risk faktörü olabilir. Kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli yöntemlerle genellikle dokulara giden kan akışını doğrudan etkiler. Bu durum tek başına iyileşme sürecini engeller ve oksijenin kan akışı yoluyla iletilmesine müdahale eder. Yeterli oksijen miktarı, fibroblast aktivitesi, kolajen üretimi, kılcal genişleme ve makrofaj aktivitesi artarak, yaraların enfekte olmasını önlemeye yardımcı olur. Kardiyovasküler bozukluklar ise kan dolaşımını bozarak, oksijen ve beslenme seviyelerini düşürür. Sonuç olarak, bu durum osteointegrasyon üzerinde olumsuz bir etki gösterebilir (Bishop, 2008).

Diabetik (Diabetes Mellitus=DM2) hastalarda, dental implantlarla ilgili son sistematik incelemeler, DM2'nin daha yüksek peri-implant hastalıkları veya komplikasyonları geliştirme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyabetik bir hastanın tıbbi geçmişinin, mevcut tedavi sürecinin ve zaman içindeki glisemik kontrolünün derecesinin tam olarak anlaşılması ve kontrolsüz diyabetik hastalarda cerrahi tedavinin sınırlandırılması, diyabetik bir hastanın cerrahi tedavisinin iki temel yönüdür. Kontrolsüz diyabetik hastalarda enfeksiyon veya yavaş yara iyileşmesi gibi postoperatif komplikasyonların görülme riski daha yüksek olabilir. Hastanın diyabetinin ne kadar iyi veya kötü kontrol edildiğini belirlemek için hastadan daha önceki HbA1c seviyeleri de dahil olmak üzere iyi bir anamnez alınmalıdır (Al Ansari vd., 2022; Jiang vd., 2021).

Osteoporoz, kemiklerin zayıf ve kırılabilir hale gelmesine neden olarak mineralize kemikte düşük mineral yoğunluğunu (kütle/hacim birimi) karakterize eden bir iskelet durumudur. Osteoporozun diş implantları için bir risk faktörü oluşturması, mandibula ve maksillanın vücuttaki diğer kemiklerle aynı kemik metabolizmasını paylaştığı teorisine dayanmaktadır (Mori vd., 1997).

Bifosfonatlar, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyon inhibitörleri olarak hareket eden ilaç sınıfıdır. Literatür, bifosfonat tedavisi alan veya almış hastaların dental implant planlamasından önce dikkatli bir şekilde muayene edilmesinin başarılı sonuçlar için çok önemli olduğunu göstermektedir. Düşük risk bile olsa, her zaman çenede bifosfonata bağlı osteonekroz gelişme riski ve ayrıca implantların başarısız olma olasılığının olduğu belirtilmektedir (Ata-Ali vd., 2016; Fiorillo vd., 2022).

Kortikosteroidler, sıklıkla çeşitli sistemik hastalıklar ve organ transplantasyonlarında kullanılır. Sık kullanımları, immünsüpresyona neden olarak, hastanın bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlara yakalanma riskini artırır. Ayrıca steroid kullanan hastalarda osteopeni ve osteoporoz gelişme riski vardır. Bu durumun maksilla ve mandibulaya dental implant uygulaması yapılırken akılda tutulması gerekmektedir. Sistemik kortikosteroid tedavisi gören hastaların kemik yoğunluğunda azalma, epitel firalijetisinde artış ve immün baskılanma olasılığı daha yüksektir ve tüm bunların dental implant sonrası osteointegrasyonu olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (Fiorillo vd., 2022).

3.2.6. Sigara

İmplant tedavisinde sigara içmenin etkisi, yakın zamandaki sistematik derlemelerde incelenmiştir. Sigara içenlerde vaskülarizasyonda azalma ve yeniden şekillenmeye yol açan anormal anjiyogenezin yanı sıra daha düşük kemik oluşum hızına, daha uzun mineralizasyon süresine rastlanmıştır. Ayrıca sigara, doku hipoksisi ve iskemi ile sonuçlanan vazokonstriksiyona yol açar. Bunun da implant etrafındaki kemik doku kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (Lu vd., 2021; Mustapha vd., 2021).

Ayrıca diğer önemli bir konu ise sigaranın içindeki etken madde nikotinin, kemik morfogenetik proteini (BMP)-2, Tümör büyüme faktörü (TGF) - β 1, Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu baskıladığı ve bu nedenle osteoblastik aktiviteyi inhibe ettiğidir (Leisner vd., 2021). Diğer yünden sigaradaki karbonmonoksitin, kanda oksijenin taşınmasını engellemesi sonucunda dokuların beslenmemesine neden olarak, implant etrafı ve tüm ağız dokularına zararlı etkilerinin olduğu belirtilmiştir. 292 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, implantların sigara içenlere yerleştirildiğinde, sigara içmeyenlere göre %140,2 daha yüksek başarısızlık riski olduğu ve sigara içenlerde 0.58 mm daha fazla marjinal kemik kaybı meydana geldiği bildirilmiştir (Mustapha vd., 2021).

İmplant başarısızlığı için potansiyel risk faktörlerini belirlemek üzere yapılan diğer retrospektif çalışmalarda da benzer bulgular bildirilmiş ve sigara içmenin implant başarısızlığının bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır (Brizuela-Velasco vd., 2021; Vervaeke vd., 2015).

3.2.7. Peri-İmplant Yumuşak Doku Boyutlarına Bağlı İmplant Kayıpları

Peri-implant yumuşak doku boyutlarına bağlı durumlar, konağa bağlı lokal risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Peri-implant doku sağlığının, bu dokuların boyutları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Azalmış keratinize mukoza genişliğinin (yani 2 mm'den az); artmış plak birikimine, yumuşak doku enflamasyonuna, marjinal kemik kaybı ve ardından artan peri-implantitise neden olduğu belirtilmektedir (Ramanauskaite vd., 2022).

Ayrıca mukoza kalınlığının, implant çevresindeki doku sağlığının korunmasında önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, 2 mm'den daha az bir vertikal mukozal kalınlığı, belirgin bir marjinal kemik kaybı ile ilişkilendirilmiştir. İnce yumuşak doku fenotiplerine yani azalmış bir yatay kalınlığa sahip implant bölgelerinin, kalın yumuşak doku fenotipine sahip kontrol bölgelerine kıyasla daha sık peri-implant mukozit ve peri-implantitis tablosu gösterdiği belirtilmiştir (Gharpure vd., 2021).

3.2.8. Peri-İmplant Kemik Miktarı ve Kalitesi ile İlişkili Faktörler

Peri-implant kemik miktarı ve kalitesi, konağa bağlı lokal risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Diş implantının yerleştirildiği alanı farklı faktörler etkiler: kemik alanına göre değişen kemik yoğunluğu ve yine implantın yerleştirildiği alana göre değişen çigneme veya oklüzal travma sırasında oluşan oklüzal kuvvetlerdir. İmplant kaybında diğer önemli bir faktör de kemik stabilitesi olup kemik bölgesine göre değişen kemik yoğunluğu ile doğrudan ilişkilidir; örneğin, posterior maksilla en kötü kemik yoğunluğuna sahip alandır, bunu anterior maksilla, posterior mandibula ve anterior mandibula takip eder. Dental implantlardaki, peri-implant kemik kaybı, implant tedavisinin en önemli komplikasyonlarından biridir ve implantın uzun vadeli stabilizasyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Chen vd., 2019). Cerrahi travma, implantın yanlış konumlandırılması, aşırı oklüzal yüklem, eksenel olmayan veya erken yükleme gibi durumlar peri-implant kemik rezorpsiyonuna yol açmaktadır (Van Steenberghe vd., 2002).

Lekholm ve Zarb tarafından kemik kalitesi (I-II-III-IV); kemik miktarı da (A-B-C-D-E) olarak tiplere ayrılmıştır (Lekholm & Zarb, 1985). İmplantlarda başarısızlık riskinin; Tip III ve Tip IV kemiğe yerleştirilen dental implantlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Feldman vd., 2004).

3.2.9. Ağız Hijyeni ile İlişkili Faktörler

Ağız hijyeni ile ilişkili faktörler de konak ile ilişkili risk faktörleri arasında önemli yer tutmaktadır. Daha önce periodontal hastalığı olan kişilerde, peri-implantitis oluşumunun, kötü ağız hijyeni ile sık ilişkili olduğu bulunmuştur (Cho-Yan Lee vd., 2012). İmplant operasyonu sonrası enfeksiyonların ortaya çıkması ise genellikle bakteriyel biyofilmdeki artış ve ardından implantı çevreleyen alanın enfeksiyonu nedeniyle zayıf ağız hijyeni ile bağlantılıdır, bu da kısa veya uzun vadede implant başarısızlığına yol açan kemik kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Liaw vd., 2015).

3.2.10. İmplant ile İlgili Faktörler

Dental implantların, yapıldığı malzeme, yüzey özellikleri ve boyutları, biyoyumlulukları, fonksiyon sırasında kuvvetlere karşı dayanıklılığı implant başarısı için önemli kriterlerdir. İmplantın malzemesinin biyoyumlu olması implant kayıplarının önlenmesinde en önemli etkidir. Ayrıca implantların uzunluk ve çaplarının, dental implant tedavisinin başarısız olma riski ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. Boyları 11,5 mm'yi aşan ve 3,75 mm'den küçük çaptaki implantlarda, yüksek oranda dental implant başarısızlığı bulunmuştur (Raikar vd., 2017).

3.2.11. Yaş

Yaşın implant başarısızlığı için bir risk faktörü olduğuna ilişkin bilimsel kanıtlar hala tartışmaya açıktır. Birkaç çalışma, hasta yaşı ile artan implant başarısızlığı riski arasında anlamlı bir bağlantı olmadığını iddia etmektedir (Grisar vd., 2017; Noda vd., 2015). Bununla birlikte, yayınlanmış diğer çalışmalar, 40 yaşın üzerindeki hastalara kıyasla 60 yaşın üzerindeki hastalarda implant başarısızlığı riskinin arttığını bulmuştur (Castellanos-Cosano vd., 2019; Hasegawa vd., 2017).

3.2.12. Parafonksiyonel Alışkanlıklar ve Bruksizm

Parafonksiyonel alışkanlıklar ve bruksizm, aşırı oklüzal kuvvetlere neden olduğundan implant kayıplarında bir risk faktörü oluşturur. Bu tip hikayesi olan hastalarda metal yorgunluğuna bağlı implant kırıklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. İmplant kırıklarının %77'sinden fazlasının özellikle

kronik bruksizmi olan hastalarda meydana geldiği gözlenmiştir. Ayrıca parafonksiyonel alışkanlıkların peri-implant kemik kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Dutta vd., 2020; Rotim, 2021).

Sonuç

İmplantlardaki başarısızlık nedenleri; diş hekimi, hasta ve implant ile ilgili risk faktörleri ile ilişkilendirilebilir. Diş hekiminin klinik muayenesi, radyolojik görüntüleme yöntemlerini kullanarak implantın uygulanma koşullarını değerlendirmesi; uygun implant seçimi ve doğru cerrahi işlemin uygulaması implant başarısı ile direkt bağlantılıdır.

Yukarıda da belirtildiği gibi implant başarısızlığını etkileyen birçok faktör vardır. Bunları, konak, implant yerleştirme yeri, cerrahi uygulama, implant fikstürü ve implant protezi ile ilgili faktörler olarak sınıflayabiliriz. Bunların hepsinin birbiriyle etkileşimde olması en önemli noktayı oluşturmaktadır.

Hasta ve implantla ilgili faktörler implant başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu faktörler cerrahi prosedürden önce tanımlanmalı ve kontrol edilmelidir. Bu boylamda konağa bağlı genel ve lokal; diş hekimi ile ilişkili pre-, per- ve post-operatif cerrahi uygulama; implant ile ilişkili tür ve protetik risk faktörleri dikkate alındığında kişiye özel tedavi planlamasının ve kanıta dayalı diş hekimliği uygulamalarının bu süreçte önem kazandığı dikkati çekmektedir.

Derlemede de belirtildiği gibi erken ve geç implant kayıplarının çok faktörlü bir boyutu vardır. Erken ve geç implant kayıplarında potansiyel risk faktörlerinin tanınması, başarısızlık sıklığının azaltılmasına ve implant kaybının önlenmesine yardımcı olabilir. Erken başarısızlıklar, kemik ve implant arasında yakın bir temasın sağlanamaması, kemik apozisyonunun olmaması ve implant yüzeyi ile çevre kemik arasında fibröz doku oluşumu nedeniyle gözlenebilir. İmplantasyondan sonraki 6 ay içinde meydana gelen başarısızlıklar, erken başarısızlık, 6 aydan sonra meydana gelen başarısızlıklar ise geç başarısızlık olayı olarak kabul edilmiştir. Erken başarısızlıklar genellikle başlangıç aşamasındaki yetersiz iyileşme ve osseointegrasyonu temsil etmektedir. Osteointegrasyon kaybı, klinik olarak implant hareketliliği ile saptanır ve peri-implant radyolusensisi ile radyolojik olarak doğrulanır. Bu nedenle hastaların düzenli kontrollerin yapılması çok büyük önem taşımaktadır.

Öncesinde periodontitis tanısı olan, sigara kullanımı, ağız hijyeni yetersizliği ve kontrolsüz sistemik hastalıklar gibi daha fazla sayıda risk faktörüne sahip hastalarda, daha fazla dental implant tedavi başarısızlığı ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle bu tip hastalarda tedaviye başlanmadan önce durumun düzenlenmesi, implant kayıplarını önlemek açısından üzerinde durulması gereken diğer bir noktadır.

Genellikle birbirini aynı anda etkileyen birçok faktörün, implantın nihai başarısızlığına neden olduğu görülmektedir. Bu nedenle sadece durumun tedavisinin değil, nedenin belirlenmesinin de önemi artmaktadır. Bu noktada, hasta klinik verilerinin toplanması, hasta geri bildirimleri, tanı araçları; nedeni belirlemeye yardımcı olarak dental implant kayıplarının azalmasına destek verecektir.

Kaynakça

- Al Ansari, Y., Shahwan, H., & Chrcanovic, B. R. (2022). Diabetes Mellitus and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Materials*, 15(9), 3227. <https://doi.org/10.3390/ma15093227>
- Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., & Eriksson, A. R. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1(1), 11-25.
- Askary, A. S., Meffert, R. M., & Griffin, T. (1999). Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dentistry*, 8(2), 173-185.
- Ata-Ali, J., Ata-Ali, F., Peñarrocha-Oltra, D., & Galindo-Moreno, P. (2016). What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 27(2), e38-e46. <https://doi.org/10.1111/clr.12526>
- Bishop, A. (2008). Role of oxygen in wound healing. *Journal of Wound Care*, 17(9), 399-402. <https://doi.org/10.12968/jowc.2008.17.9.30937>
- Bousquet, P., Barthélemy, S., Artz, C., & Delsol, L. (2021). The application of orthodontic bone stretching for correcting malpositioned dental implants. *Head & Face Medicine*, 17(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00294-y>
- Brizuela-Velasco, A., Álvarez-Arenal, Á., Pérez-Pevida, E., Bellanco-De La Pinta, I., De Llanos-Lanchares, H., González-González, I., & Larrazábal-Morón, C. (2021). Logistic Regression Analysis of the Factors Involved in the Failure of Osseointegration and Survival of Dental Implants with an Internal Connection and Machined Collar: A 6-Year Retrospective Cohort Study. *BioMed Research International*, 2021, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2021/9684511>
- Busenlechner, D., Fürhauser, R., Haas, R., Watzek, G., Mailath, G., & Pommer, B. (2014). Long-term implant success at the Academy for Oral Implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 44(3), 102. <https://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.3.102>
- Carra, M. C., Rangé, H., Swerts, P., Tuand, K., Vandamme, K., & Bouchard, P. (2022). Effectiveness of implant-supported fixed partial denture in patients with history of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(S24), 208-223. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13481>
- Castellanos-Cosano, L., Rodriguez-Perez, A., Spinato, S., Wainwright, M., Machuca-Portillo, G., Serrera-Figallo, M., & Torres-Lagares, D. (2019). Descriptive retrospective study analyzing relevant factors related to dental implant failure. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0-0. <https://doi.org/10.4317/medoral.23082>
- Chan, H.-L., Lin, G.-H., Suarez, F., MacEachern, M., & Wang, H.-L. (2014). Surgical Management of Peri-Implantitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Outcomes. *Journal of Periodontology*, 85(8), 1027-1041. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130563>
- Chen, Z., Lin, C.-Y., Li, J., Wang, H.-L., & Yu, H. (2019). Influence of abutment height on peri-implant marginal bone loss: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 122(1), 14-21.e2. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.10.003>
- Cho-Yan Lee, J., Mattheos, N., Nixon, K. C., & Ivanovski, S. (2012). Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clinical Oral Implants Research*, 23(3), 325-333. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02264.x>
- Dutta, S., Passi, D., Singh, P., Atri, M., Mohan, S., & Sharma, A. (2020). Risks and complications associated with dental implant failure: Critical update. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11(1), 14. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_75_16
- Esposito, M., Hirsch, J.-M., Lekholm, U., & Thomsen, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants, (II). Etiopathogenesis: Biological factors contributing to failures of

- osseointegrated oral implants, (II). Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Sciences*, 106(3), 721-764. <https://doi.org/10.1046/j.0909-8836.t01-6-.x>
- Feldman, S., Boitel, N., Weng, D., Kohles, S. S., & Stach, R. M. (2004). Five-Year Survival Distributions of Short-Length (10 mm or less) Machined-Surfaced and Osseotite® Implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 6(1), 16-23. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2004.tb00023.x>
- Fiorillo, L., Ciccù, M., Tözüm, T. F., D'Amico, C., Oteri, G., & Cervino, G. (2022). Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: A systematic review. *BMC Oral Health*, 22(1), 291. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02330-y>
- Gharpure, A. S., Latimer, J. M., Aljofi, F. E., Kahng, J. H., & Daubert, D. M. (2021). Role of thin gingival phenotype and inadequate keratinized mucosa width (<2 mm) as risk indicators for peri-implantitis and peri-implant mucositis. *Journal of Periodontology*, 92(12), 1687-1696. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0792>
- Götz, W. (2010). Involvement of the Rank/Rankl System in Peri-Implantitis-Related Bone Resorption. *Forum Implantologicum*, 6.
- Grisar, K., Sinha, D., Schoenaers, J., Dormaar, T., & Politis, C. (2017). Retrospective Analysis of Dental Implants Placed Between 2012 and 2014: Indications, Risk Factors, and Early Survival. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(3), 649-654. <https://doi.org/10.11607/jomi.5332>
- Hasegawa, T., Kawabata, S., Takeda, D., Iwata, E., Saito, I., Arimoto, S., Kimoto, A., Akashi, M., Suzuki, H., & Komori, T. (2017). Survival of Brånemark System Mk III implants and analysis of risk factors associated with implant failure. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(2), 267-273. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.014>
- Iacono, V. J. & The Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. (2000). Dental Implants in Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*, 71(12), 1934-1942. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.12.1934>
- Jiang, X., Zhu, Y., Liu, Z., Tian, Z., & Zhu, S. (2021). Association between diabetes and dental implant complications: A systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 79(1), 9-18. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1761031>
- Kourtis, S. G., Sotiriadou, S., Voliotis, S., & Challas, A. (2004). Private Practice Results of Dental Implants. Part I: Survival and Evaluation of Risk Factors—Part II: Surgical and Prosthetic Complications: *Implant Dentistry*, 13(4), 373-385. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000148564.88384.de>
- Leisner, L., Kronsteiner, D., & Rammelsberg, P. (2021). Effect of previous implant failure on the prognosis of subsequent implants: A retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 32(7), 863-870. <https://doi.org/10.1111/clr.13762>
- Lekholm, U., & Zarb, G. (1985). Tissue integrated prostheses: Osseointegration in clinical dentistry. İçinde P. I. Branemark, G. A. Zarb, & T. Albrektsson (Ed.), *Patient selection and preparation* (ss. 199-209). Quintessence Publishing Company.
- Liaw, K., Delfini, R. H., & Abrahams, J. J. (2015). Dental Implant Complications. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 36(5), 427-433. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2015.09.007>
- Lindhe, J., Meyle, J., & on behalf of Group D of the European Workshop on Periodontology. (2008). Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 282-285. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x>
- Lu, B., Zhang, X., & Liu, B. (2021). A systematic review and meta-analysis on influencing factors of failure of oral implant restoration treatment. *Annals of Palliative Medicine*, 10(12), 12664-12677. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3449>
- Mori, H., Manabe, M., Kurachi, Y., & Nagumo, M. (1997). Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(4), 351-361. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(97\)90124-5](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(97)90124-5)

- Mustapha, A., Salame, Z., & Chrcanovic, B. (2021). Smoking and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 58(1), 39. <https://doi.org/10.3390/medicina58010039>
- National Institutes of Health Consensus. (1978). Dental Implants: Benefit and Risk. <https://aiceducation.com/the-evolution-of-dental-implants-throughout-history>. <https://consensus.nih.gov/1978/1978DentallImplants003html.htm>
- Noda, K., Arakawa, H., Kimura-Ono, A., Yamazaki, S., Hara, E. S., Sonoyama, W., Maekawa, K., Okura, K., Shintani, A., Matsuka, Y., & Kuboki, T. (2015). A longitudinal retrospective study of the analysis of the risk factors of implant failure by the application of generalized estimating equations. *Journal of Prosthodontic Research*, 59(3), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2015.04.003>
- Nyman, S., Sarhed, G., Ericsson, I., Gottlow, J., & Karring, T. (1986). Role of "diseased" root cementum in healing following treatment of periodontal disease.: An experimental study in the dog. *Journal of Periodontal Research*, 21(5), 496-503. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1986.tb01485.x>
- Pye, A. D., Lockhart, D. E. A., Dawson, M. P., Murray, C. A., & Smith, A. J. (2009). A review of dental implants and infection. *Journal of Hospital Infection*, 72(2), 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.010>
- Raikar, S., Talukdar, P., Kumari, S., Panda, S., Oommen, V., & Prasad, A. (2017). Factors affecting the survival rate of dental implants: A retrospective study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 7(6), 351. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_380_17
- Ramanauskaitė, A., Schwarz, F., & Sader, R. (2022). Influence of width of keratinized tissue on the prevalence of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 33(S23), 8-31. <https://doi.org/10.1111/clr.13766>
- Rotim, Ž. (2021). The Effect of Local and Systemic Factors on Dental Implant Failure – Analysis of 670 Patients with 1260 Implants. *Acta Clinica Croatica*. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.05>
- Sánchez-Gárces, M. A., & Gay-Escoda, C. (2004). Periimplantitis. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 9 Suppl, 69-74; 63-69.
- Shulman, L., & Driskell, T. (1997). Dental implants: A historical perspective. İçinde Block M, Kent J, Guerra L, eds. *Implants in Dentistry*. PA: W.B. Saunders.
- Staedt, H., Rossa, M., Lehmann, K. M., Al-Nawas, B., Kämmerer, P. W., & Heimes, D. (2020). Potential risk factors for early and late dental implant failure: A retrospective clinical study on 9080 implants. *International Journal of Implant Dentistry*, 6(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s40729-020-00276-w>
- The evolution of dental implants throughout history. (t.y.). <https://aiceducation.com/the-evolution-of-dental-implants-throughout-history>. Geliş tarihi 15 Temmuz 2023, gönderen <https://fdc.nal.usda.gov/>
- Van Steenberghe, D., Jacobs, R., Desnyder, M., Maffei, G., & Quirynen, M. (2002). The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage: Early implant failure. *Clinical Oral Implants Research*, 13(6), 617-622. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2002.130607.x>
- Vervaeke, S., Collaert, B., Cosyn, J., Deschepper, E., & De Bruyn, H. (2015). A Multifactorial Analysis to Identify Predictors of Implant Failure and Peri-Implant Bone Loss: Predictors of Implant Treatment Outcome. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 17, e298-e307. <https://doi.org/10.1111/cid.12149>
- Wennstrom, J. L., Ekestubbe, A., Grondahl, K., Karlsson, S., & Lindhe, J. (2005). Implant-supported single-tooth restorations: A 5-year prospective study. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(6), 567-574. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00715.x>



KOSTÜ

KOCAELI HEALTH
AND TECHNOLOGY
UNIVERSITY
2009

📍 Yeniköy Mah. Ilıca Cad. No:29
Başiskele / KOCAELİ

☎ 0262 999 80 85

✉ info@kocaelisaglik.edu.tr

🌐 www.kocaelisaglik.edu.tr