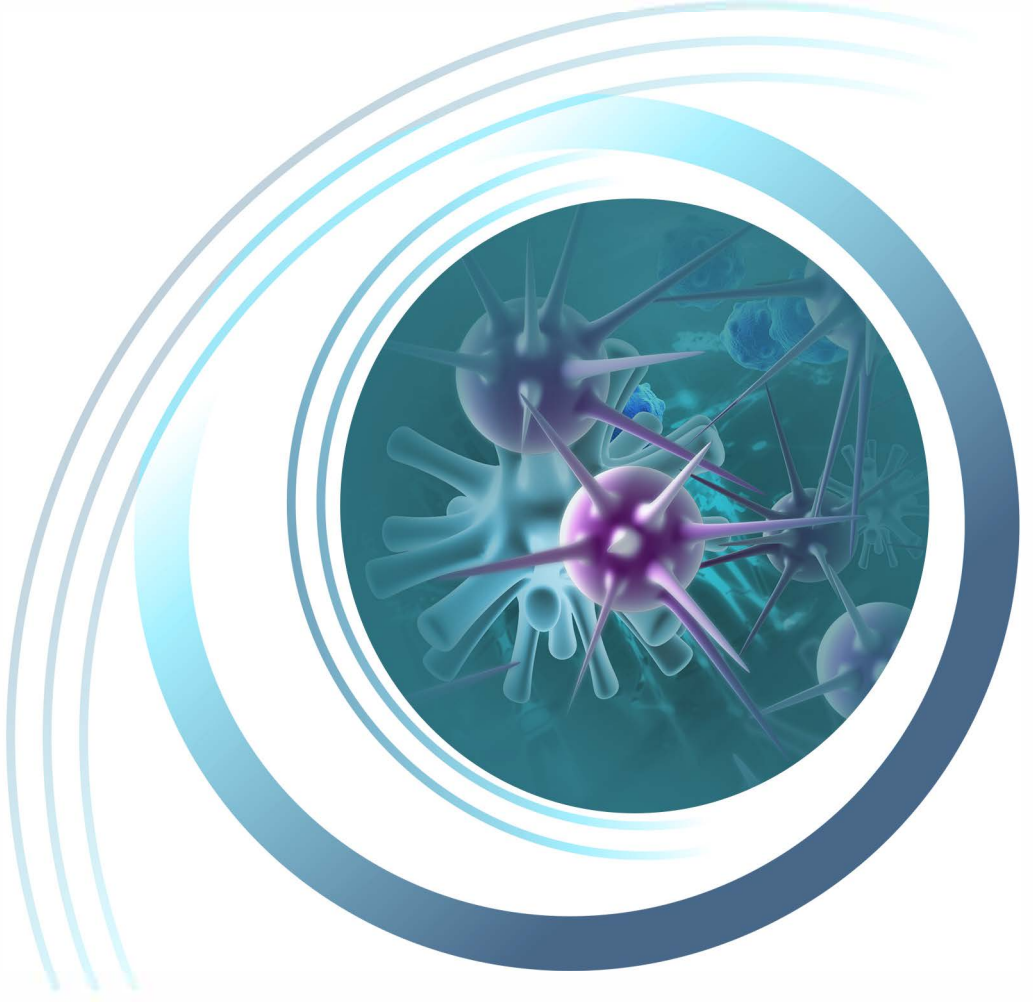




SAĞLIK BİLİMLERİNDE KURAM, BAĞLAM VE UYGULAMA

Editörler

Prof. Dr. Ümit GÜRBÜZ

Dr. Öğr. Üyesi Rüştü TAŞTAN



SAĞLIK BİLİMLERİNDE, KURAM, BAĞLAM VE UYGULAMA

Editörler

Prof. Dr. Ümit GÜRBÜZ¹

Dr. Öğr. Üyesi Rüştü TAŞTAN²

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
<https://orcid.org/0000-0002-0980-0181> ugurbuz@selcuk.edu.tr

²Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli Sağlık Hizmetleri MYO
rtastan@kocaeli.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-6585-1437>



Sağlık Bilimlerinde, Kuram, Bağlam ve Uygulama

Editörler: Prof. Dr. Ümit GÜRBÜZ, Dr. Öğr. Üyesi Rüştü TAŞTAN

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Ağustos 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-5698-16-2

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir. Yayınevi ve editörler sorumlu tutulamaz.

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm7

Sedanter Davranışın Nöromüsküler Sisteme Etkileri ve
Önleme Stratejileri

Mehmet Ercan ODABAŞIOĞLU, İrfan KÜÇÜKOĞLU

2. Bölüm19

Sarkopeni Tanımının Evrimi ve Değerlendirme Yöntemleri
Mehmet Ercan ODABAŞIOĞLU, İrfan KÜÇÜKOĞLU

3. Bölüm.....32

Dijital Radyolojiden 3D Baskıya:
Görüntüleme Tabanlı Üretim Süreci
Esra Seden NAVRUZ, Hasibe TAŞKIN

4. Bölüm47

Konjenital Rubella Enfeksiyonu
Fikriye KARANFİL YAMAN

5. Bölüm56

Musculus Piriformis'in Anatomisi ve Piriformis Sendromu:
Fizyoterapi Bilimi Perspektifinden Genel Bakış ve Literatürün
Alıntısız Bir İncelemesi
Nazlı Gülriz ÇERİ, Gözde ÇÖĞÜRCÜ

6. Bölüm63

Sağlıkta Dijitalleşme ve Sağlık Bakanlığı Uygulamaları
Hakkı AKTAŞ

7. Bölüm74

Menisküs Yırtık Paternlerine Radyolojik Yaklaşım

Hasan Ali EKŞİLİ

8. Bölüm87

Sağlık Turizmi ve Türkiye'nin Mevcut Durumu

Hicran ÖZDEMİR

9. Bölüm100

Puerperal Uterin İnversiyon

Huriye EZVECİ

10. Bölüm107

Bitki Temelli Et ve Ürünlerinin Üretimi ve Sürdürülebilirliği

İsmet Merve ŞAHİN, Muhammet Ali CEBİRBAY

11. Bölüm133

Kolon Polipleri Patolojisi

Gökhan VARLI

12. Bölüm139

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

Melike Sevde HARMANCI

13. Bölüm147

Biyoempedansın Klinik Önemi ve Kullanımı

Nüha Zehra KILINÇ, Nurten BAHTİYAR, Birsen AYDEMİR, Ali Rıza KIZILER

14. Bölüm163

Kafes Kuşlarının Zoonotik Mikotik Enfeksiyonları

Timur GÜLHAN, Senem ÖZTÜRK KÖSE, Banur BOYNUKARA

15. Bölüm179

İmplant Üstü Sabit Protezlerde Oklüzyon Esasları

Verda Gökçe ÇAKAR

16. Bölüm187

Restoratif Diş Hekimliğinde Kavite Dezenfeksiyonu: Güncel Yaklaşımlar

Zeynep BİÇER

17. Bölüm202

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan

Greft Malzemelerine Genel Bir Bakış

Zeynep ÖZDOĞAN

18. Bölüm236

Rab GTPaz'lar ve Kanser

Murat SERİLMEZ

19. Bölüm261

Tunceli İlindeki Alabalıklarda Tespit Edilen *Escherichia Coli*
Bakterisinin Yapısında Bulunan Plazmidler ve Antimikrobiyal Direnç
Mekanizmaları ile Antimikrobiyal İlaçlara Direnç Mekanizmaları

Esra TOPRAK, Ülkü ÖZBEY

1. Bölüm

Sedanter Davranışın Nöromüsküler Sisteme Etkileri ve Önleme Stratejileri

Mehmet Ercan ODABAŞIOĞLU¹, İrfan KÜÇÜKOĞLU²

Giriş

Sağlıklı ve kaliteli yaşamı olumsuz etkileyen en önemli risk faktörlerinden biri sedanter davranış, diğer bir ifadeyle sedanter yaşam tarzıdır. İnsan organizması, var olduğu günden bugüne aktif hareket üzerine yapılandığından, uzun süreli fiziksel hareketsizliğe uyumlu bir biyolojik yapıya sahip değildir. Ancak teknolojik gelişmeler ve modern yaşamın getirdiği çok boyutlu davranış değişiklikleri, sedanter yaşam tarzının yaygınlaşmasına zemin hazırlamaktadır (Yılmaz, 2021). Enerji ve kalori açısından yoğun gıdaların tüketiminin artması, modern dünyanın sağladığı kolaylıklar ve ilkel yaşam tarzından uzaklaşma, her yaş grubunda sedanter aktivite düzeylerini artırmıştır. Benzer şekilde uyku alışkanlıklarındaki bozulma da bu sürece katkı sağlayan faktörlerden biridir. Nitekim kötü uyku hijyeni, gündüz aşırı uykululuğa yol açarak bireyleri gün içerisinde daha hareketsiz bir yaşama yönlendirebilmektedir. Bu durumun hem genç yetişkinlerde hem de genel toplumda gözlemlendiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Grandner ve diğerleri, 2020; Odabaşioğlu, Dedeoğlu, Kasırğa ve Sünbül, 2017).

Sedanter davranış, oturma, uzanma veya yatma gibi postürlerde, $\leq 1,5$ metabolik eşdeğer (MET) enerji harcaması ile gerçekleştirilen, uyanık halde yapılan aktiviteler olarak tanımlanır (Tremblay ve diğerleri, 2017). “Sedanter” terimi, Latince sedere (oturmak) kökünden türetilmiştir ve zaman içinde farklı sınıflandırma yöntemleri geliştirilmiş olsa da güncel tanımlar, düşük enerji harcaması ile ilişkili postürlere odaklanmaktadır. Sedanterlik kavramı, yıllar içinde çeşitli yöntemlere göre farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Son yıllarda ise sedanterlik kavramı daha çok yaygın olan bir postürle ilişkili enerji harcanımına odaklanmaktadır. Sedanter davranışlar; bir sandalyede, koltukta veya arabada

¹ Öğretim Görevlisi (Dr.), Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Fizyoterapi Programı, e-mail: fztmeo@gmail.com , ORCID: 0000-0003-3236-1567

² Dr. (PhD), Kilis İl Sağlık Müdürlüğü, Destek ve Bakım Hizmetleri, e-mail: irfan.kucukoglu@gmail.com , ORCID: 0000-0003-3038-5880

sabit oturma, televizyon izleme gibi 1,0-2,5 arasında değişen MET değerleriyle ifade edilmiştir. Ayakta durmak, çimi sulamak veya bahçe sulamak gibi 1,5 MET değerindeki aktiviteler ise, dik duruş nedeniyle sedanter olarak tanımlanmamıştır (Tremblay ve diğerleri, 2017; Yılmaz, 2021).

Modern yaşamın getirdiği teknolojik ilerlemeler ve yaşam tarzı değişiklikleri, bireylerin günlük fiziksel aktivite düzeylerini azaltarak sedanter davranışın yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu davranış biçimi, nromskler sistem üzerinde olumsuz etkiler yaratmakta ve çeşitli sağlık sorunlarına zemin hazırlamaktadır (Yılmaz, 2021).

Nöromüsküler sistem, kaslar ve sinirler arasındaki etkileşimi düzenleyerek hareketin koordinasyonunu sağlar. Ancak uzun süreli sedanter yaşam tarzı, kas gücünde azalma, motor ünite aktivitesinde düşüş ve proprioseptif geribildirimde bozulma gibi nromskler işlevlerde gerilemelere yol açaabilir. Bu durum, postüral denge kaybı ve koordinasyon bozuklukları gibi sorunları beraberinde getirerek bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Ayrıca yüksek düzeyde sedanter davranış, bilişsel işlevler üzerinde de olumsuz etkiler yaratmaktadır. Özellikle yaşlı bireylerde sedanter yaşam, genel bilişsel performansın azalması ve bilişsel gerileme ile ilişkili bulunmuştur (Yılmaz, 2021). Bu etkiler; dikkat, yürütücü işlevler ve bellek gibi bilişsel alanlarda performans düşüşü şeklinde nöropsikolojik değerlendirmelerde gözlemlenmektedir.

Sedanter yaşam tarzının nromskler sistem üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek amacıyla çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Düzenli fiziksel aktiviteye katılım, çalışma ve yaşam alanlarında ergonomik düzenlemeler, hareketi teşvik eden eğitim programları ve teknolojik takip sistemleri bu stratejiler arasında öne çıkmaktadır. Günlük yaşamda uzun süreli oturma periyotlarının kısa hareket araları ile bölünmesi, kas aktivitesini destekleyen egzersizlerin uygulanması ve postür farkındalığının artırılması, sedanterliğin nromskler etkilerini azaltmada etkili yaklaşımlar olarak önerilmektedir. Bu bölümde, sedanter davranışın nromskler sistem üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenecek ve bu etkileri önlemeye yönelik güncel stratejiler ele alınacaktır.

1. Sedanter Yaşamın Nöromüsküler Sisteme Etkileri

Dünya Sağlık rgt'nün (WHO) de vurguladığı üzere, sedanter yaşam biçimi ve fiziksel inaktivite, özellikle mesleki ortamlarda, bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli ve iyi bilinen risk faktörleri arasında yer almaktadır. (Bull ve diğerleri, 2020; Pronk, 2021). Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından gerçekleştirilen ve enerji harcaması gerektiren her türlü bedensel hareket olarak tanımlanmakta olup, yoğunluğuna göre hafif, orta veya şiddetli

düzyeyde sınıflandırılabilirilmektedir (Hallal ve diğlerleri, 2012). Buna karşılık, sedanter davranış (SB), enerji harcaması $\leq 1,5$ metabolik eşdeğer olan, oturma, uzanma veya yatma gibi uyanıklık durumunda gerçekleştirilen düşük enerjili aktiviteler olarak tanımlanmaktadır (Tremblay ve diğlerleri, 2017). Modern iş yeri düzenlemeleri ve teknolojik gelişmeler, özellikle ofis çalışanları ve profesyonel araç sürücöleri gibi meslek gruplarında sedanter davranış süresini belirgin şekilde artırmıştır. İş yeri ortamı, hem fiziksel aktivitenin hem de sedanter davranışın bir arada gözlemlenebildiğı kritik bir alan olup, bu iki davranış türünün sağlık üzerindeki farklı etkilerinin anlaşılması önem taşımaktadır (Koohsari ve diğlerleri, 2024; Lee ve Lee, 2022). Fiziksel aktivitenin; kardiyovasköler hastalık, metabolik bozukluklar ve ruh sağlığı problemleri riskini azaltma gibi iyi belgelenmiş çok sayıda yararı bulunmaktadır. Ancak bu yararların büyüklüğü, aktivitenin yoğunluğu, süresi ve gerçekleştiğı bağlama göre değışkenlik göstermektedir (Bull ve diğlerleri, 2020).

Buna karşın, uzun süreli sedanter yaşam; tüm nedenlere bağı mortalite, kardiyovasköler hastalıklar, tip II diyabet, metabolik sendrom ve kas-iskelet sistemi semptomları gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu bulgular, hem öz-bildirim yöntemleri hem de ivmeölçer gibi nesnel ölçüm araçları ile yürütölen çalışmalarda ortaya konmuş olsa da sedanter davranışın etkileri çoğı zaman olduğundan az değlerlendirilmekte veya göz ardı edilmektedir (Casanova ve diğlerleri, 2023; Dempsey ve diğlerleri, 2020; Ekelund ve diğlerleri, 2016, 2019)

Uzun süreli sedanter yaşam, yalnızca kardiyometabolik sağlık üzerinde değil, nöromösköler sistemin yapısal ve fonksiyonel bütönlüğü üzerinde de olumsuz etkiler yaratmaktadır. Hareketsizlik, kas protein sentezinde azalmaya, kas lif çapında küçölmeye (atrofi) ve özellikle tip II hızlı kas liflerinde belirgin kayıplara yol açmaktadır (Booth, Roberts ve Laye, 2012). Kas kütesindeki bu azalma, kas gücünde ve patlayıcı kuvvette düşüşe neden olarak fiziksel performansı sınırlar.

Bunun yanında, motor ünite aktivitesinin azalması, sinir-kas kavşağındaki iletim verimliliğinin bozulmasına ve motor kontrol mekanizmalarında zayıflamaya yol açmaktadır (Clark, 2009). Uzun süreli sedanter davranış, periferel sinirlerde iletim hızını düşürmekte, proprioseptif geri bildirimi azaltmakta ve postörel stabiliteyi olumsuz etkilemektedir. Bu durum, özellikle yaşlı bireylerde düşme riskinin artmasına ve fonksiyonel bağımsızlığın azalmasına katkıda bulunur (Granacher, Gollhofer, Hortobágyi, Kressig ve Muehlbauer, 2013).

Mekanik yüklenmenin azalması (ör. hareketsizlik, yatak istirahati, uzay uçuşu) kas liflerinde mitokondriyal yoğunluğun ve oksidatif enzim aktivitesinin

azalmasına neden olur. Bu durum, kas liflerinin yavaş-tipi (oksidatif, yorgunluğa dirençli) fenotipten hızlı-tipi (glikolitik, çabuk yorulan) fenotipe dönüşmesine yol açar (Sergeeva, Lvova ve Sharlo, 2024). Bu durum yorgunluğa karşı toleransın azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, uzun süreli inaktivite, kas tendon ünitesinde sertlik değişiklikleri ve bağ dokusu yapısında dejeneratif süreçleri tetikleyerek eklem hareket açıklığında kısıtlanmaya yol açabilmektedir.

Sonuç olarak, sedanter yaşam tarzı, nöromüsküler sistemde hem yapısal hem de işlevsel düzeyde çok yönlü bozulmalara neden olmakta; bu bozulmalar zaman içinde geri dönüşü zor hale gelebilecek kas iskelet sistemi sorunlarının ve düşme ile ilişkili yaralanmaların temelini oluşturmaktadır.

Tablo 1. Sedanter yaşamın nöromüsküler sisteme başlıca etkileri

Etki Alanı	Mekanizma	Klinik Sonuçlar
Kas kütlesi ve yapısı	Kas protein sentezinde azalma, tip II kas liflerinde atrofi	Kas gücünde azalma, fiziksel performans düşüşü
Motor ünite aktivitesi	Sinir-kas kavşağı iletiminde bozulma, motor ünite sayısında azalma	Koordinasyon zayıflığı, ince motor becerilerde gerileme
Sinir iletimi ve propriosepsiyon	Periferik sinir iletim hızında azalma, duyu geri bildirim kaybı	Postür kontrol zayıflığı, düşme riski artışı
Mitokondriyal fonksiyon	Mitokondri yoğunluğunda ve oksidatif kapasitede azalma	Yorgunluğa karşı toleransın azalması
Tendon ve bağ dokusu	Mekanik yüklenme eksikliğine bağlı kolajen yapısında değişim	Eklem hareket açıklığında kısıtlanma, sertlik artışı
Fonksiyonel bağımsızlık	Çoklu sistem etkileri sonucu hareket kabiliyetinde düşüş	Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın azalması

2. Sedanter Davranışın Diğer Sistemler Üzerindeki Etkileri

Sedanter yaşam tarzı yalnızca nöromüsküler sistemi değil, kardiyovasküler, metabolik, psikolojik ve lenfatik sistemler dahil olmak üzere birçok fizyolojik sistemi olumsuz yönde etkilemektedir.

2.1. Kardiyovasküler Sistem

Uzun süreli oturma veya fiziksel inaktivite, alt ekstremitelerde venöz dönüşün azalmasına ve buna bağlı olarak periferik kan akışında düşüşe yol açar. Bu durum, endotelial hücrelerde kesme geriliminin azalmasına neden olur ve endotel fonksiyon bozukluğu gelişir (Thosar, Johnson, Johnston ve Wallace, 2012). Endotelial disfonksiyon, nitrik oksit üretiminin azalmasıyla birlikte damar elastikiyetinde kayıplara, arteriyel sertlikte artışa ve aterosklerotik plak oluşumunun hızlanmasına zemin hazırlar. Sonuç olarak hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay riskleri yükselir.

2.2. Metabolik Sistem

Sedanter davranış sırasında kas kontraksiyonlarının minimal düzeyde olması, glikoz taşıyıcılarının kas hücresi membranına translokasyonunu azaltır ve insülin aracılı glikoz alımını olumsuz etkiler (Hamilton, Hamilton ve Zderic, 2007). Bu durum insülin direncinin gelişmesine, açlık glikoz düzeylerinde yükselmeye ve tip II diyabet riskinin artmasına yol açar. Ayrıca lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması, trigliserid düzeylerinde artış ve HDL kolesterol seviyelerinde düşüş ile sonuçlanır. Bu lipid profili değişiklikleri, aterosklerotik süreçleri hızlandırarak kardiyometabolik hastalık riskini artırır.

2.3. Psikolojik Etkiler

Sedanter yaşam tarzı, beyindeki nörotransmitter dengesi ve nöroplastisite üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Fiziksel aktivitenin azalması, serotonin ve dopamin düzeylerinde düşüşe, buna bağlı olarak ruh halinin bozulmasına neden olur (Teychenne, Ball ve Salmon, 2010). Bu biyokimyasal değişiklikler, depresyon ve anksiyete semptomlarının ortaya çıkmasına veya mevcut ruhsal bozuklukların şiddetlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca uzun süreli ekran başı vakit geçirme, sosyal izolasyonu artırarak psikolojik iyi oluşu daha da zayıflatır.

2.4. Kas-İskelet Dışı Etkiler (Lenfatik ve Postüral)

Fiziksel hareketsizlik, kas pompasının lenf dolaşımına katkısını azaltarak lenf akışını yavaşlatır ve potansiyel olarak sıvı dengesizliğine yol açar. Hem içsel lenfatik kas fonksiyonu hem de dışsal kas aktivitesi, optimal lenfatik taşıma için kritik öneme sahiptir. Lenfatik dolaşım, lenf sıvısını basınç değişimlerine karşı itmek için hem içsel (lenfatik kasların aktif kasılmaları) hem de dışsal (iskelet kası hareketi gibi dış kuvvetler) mekanizmalara dayanır. Kas kasılmaları, lenf akışına önemli ölçüde yardımcı olan harici bir pompa görevi görür. Fiziksel aktivite azaldığında, kas pompasının katkısı azalır ve bu da lenf dolaşımını yavaşlatıp sıvı dengesini bozabilir (Scallan, Zawieja, Castorena-Gonzalez ve Davis, 2016). Bu

durum, alt ekstremitelerde ödem gelişimine, doku beslenmesinin bozulmasına ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olabilir. Ayrıca statik oturma pozisyonu, omurga hizalanmasında bozulmalara, servikal ve lomber bölgelerde kas dengesizliklerine, kronik boyun ve bel ağrılarına yol açar. Uzun vadede bu postüral bozukluklar, omurga dejeneratif hastalıklarının gelişme riskini artırır.

3. Sedanter Davranışı Önleme ve Müdahale Stratejileri

Sedanter davranışın sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılması için çok yönlü ve sürdürülebilir müdahale stratejileri gerekmektedir. Bu stratejiler, bireysel düzeyden toplum ve iş yeri politikalarına kadar geniş bir yelpazede uygulanabilir.

3.1. Fiziksel Aktivite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yetişkinlerin sağlığını korumak ve geliştirmek için haftada en az 150–300 dakika orta şiddette veya 75–150 dakika yüksek şiddette aerobik fiziksel aktivite yapmasını önermektedir. Bu öneriler, kas güçlendirme egzersizleriyle desteklenmelidir. Daha fazla hareket ve daha az oturma, sağlık açısından ek faydalar sağlar (Bull ve diğerleri, 2020). Fiziksel aktivite, sadece spor salonu egzersizleri ile sınırlı olmayıp; yürüyüş, bisiklet, dans, yüzme gibi çeşitli aktiviteleri kapsayabilir. Araştırmalar, günlük sedanter süreyi kısa aralıklarla bölerek hafif düzeyde aktivite eklemenin bile kardiyometabolik riskleri azalttığını göstermektedir (Dempsey ve diğerleri, 2020).

3.2. Ergonomik Önlemler

İş yerinde sedanter süreyi azaltmak için ergonomik düzenlemeler oldukça etkilidir. Ayakta çalışma masaları, otur–kalk çalışma istasyonları ve düzenli yürüyüş molaları bu kapsamda uygulanabilir (Shrestha ve diğerleri, 2018). Ayrıca çalışma alanının düzenlenmesi, çalışanların hareket etmek için fiziksel olarak teşvik edilmesini kolaylaştırır.

3.3. Teknolojik Destek

Giyilebilir aktivite takip cihazları (akıllı saatler, adım sayaçlar) ve mobil uygulamalar, fiziksel aktiviteyi artırmada etkili ve pratik araçlardır. Bu cihazlar, sedanter süreyi izleme, günlük hedef belirleme ve ilerlemeyi takip etme imkânı sunarlar. Ancak, sedanter süreyi azaltmada tek başlarına yeterli değildirler; daha iyi sonuçlar için geleneksel davranış değişikliği stratejileriyle birlikte kullanılmaları önerilir (Ferguson ve diğerleri, 2022).

3.4. Eğitim ve Farkındalık

Bireylerin sedanter davranışın sağlık üzerindeki etkileri konusunda bilinçlendirilmesi, davranış değişikliği sürecinde kritik öneme sahiptir. Bireylerin egzersize yönelik bireysel motivasyonlardaki bariyerlerin onların sedanter davranışına katkısı olduğu bildirilmiştir (Kasırğa, Odabaşıoğlu ve Dedeoğlu, 2021). Bu sebeple sağlık profesyonelleri, üniversiteler, iş yeri sağlık programları veya toplum temelli girişimler aracılığıyla eğitimler verilebilir. Davranış değişikliğini destekleyen stratejiler arasında hedef belirleme, öz izleme, sosyal destek ve pozitif pekiştirme yer alır (Nguyen ve diğerleri, 2022; Owen ve diğerleri, 2020).

3.5. Bireysel Stratejiler

Araştırmalar, merdiven çıkmak, telefon görüşmeleri sırasında ayakta durmak veya kısa mesafeler yürümek gibi basit, alışılmış hareketleri dahil etmenin genel hareketsiz süreyi azaltabileceğini sürekli olarak göstermektedir. Küçük fiziksel hareketleri teşvik etmek için çevresel ipuçlarını kullanan alışkanlık temelli müdahaleler, ofis çalışanları ve diğer gruplar arasında hareketsiz davranışlarda azalmalar göstermiştir. Sedanter davranışı azaltmak için günlük yaşamın içine entegre edilen küçük hareket alışkanlıkları etkili olabilir. Örneğin; asansör yerine merdiven kullanmak, kısa mesafelerde araç yerine yürümek, telefon görüşmelerini ayakta yapmak ve televizyon izleme sürelerini sınırlamak gibi basit değişiklikler uzun vadede anlamlı fayda sağlayabilir (Dogra ve diğerleri, 2022; Jenkins, Buchan, Rhodes ve Hamilton, 2022; Keadle, Conroy, Buman, Dunstan ve Matthews, 2017). Yine kendini izleme, geri bildirim ve olumlu pekiştirme gibi teknikler davranış değişikliğini ve sürdürülmesini daha da destekler (Bailey, 2021; Owen ve diğerleri, 2020).

4. Sonuç

Sedanter davranış, modern yaşamın getirdiği en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak, yalnızca nöromüsküler sistem üzerinde değil; kardiyovasküler, metabolik, psikolojik ve diğer fizyolojik sistemler üzerinde de çok yönlü ve olumsuz etkiler yaratmaktadır (Booth ve diğerleri, 2012; Owen ve diğerleri, 2020). Teknolojik ilerlemeler, iş yaşamındaki otomasyon ve boş zaman aktivitelerinin büyük oranda ekran başında geçirilmesi, küresel ölçekte sedanter yaşam biçiminin yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Uzun süreli oturma, düşük enerji harcaması ve yetersiz kas aktivitesi ile karakterize olan bu davranış biçimi, kas gücü ve kütlesinde azalma, eklem hareket açıklığında kısıtlanma, proprioseptif duyunun zayıflaması, motor kontrol kayıpları ve postüral bozukluklar gibi nöromüsküler değişikliklere yol açarak özellikle yaşlı bireylerde düşme riskini artırmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir (Booth ve diğerleri, 2012).

Sedanter yaşam tarzı, kardiyovasküler sistemde endotel fonksiyonlarının bozulması, arteriyel sertliğin artması ve aterosklerotik süreçlerin hızlanması (Thosar ve diğerleri, 2012), metabolik sistemde ise insülin direncinin artması, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite riskinin yükselmesi ile ilişkilidir (Hamilton ve diğerleri, 2007; Owen ve diğerleri, 2020). Ayrıca, düşük fiziksel aktivite düzeyleri depresyon ve anksiyete prevalansını artırmakta, sosyal izolasyonu derinleştirmekte ve psikolojik iyilik halini olumsuz etkilemektedir (Teychenne ve diğerleri, 2010).

Bilimsel kanıtlar, sedanter davranışın yalnızca düşük fiziksel aktivite düzeyi ile açıklanamayacağını; bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Nitekim, günlük düzenli egzersiz yapan bireylerde dahi uzun süreli oturma periyotlarının glikoz metabolizması, damar fonksiyonları ve kas-iskelet sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yarattığı gösterilmiştir (Hamilton ve diğerleri, 2007; Thosar ve diğerleri, 2012) Bu nedenle, sedanter yaşamın azaltılması yalnızca belirli egzersiz seanslarıyla sınırlı kalmamalı; günün tamamına yayılmış hareket stratejilerini içermelidir.

Fizyoterapistler bu süreçte kilit bir role sahiptir. Postür analizi, kas-iskelet sistemi değerlendirmesi ve kişiselleştirilmiş egzersiz reçeteleri aracılığıyla sedanter davranışın nöromusküler etkileri azaltılabilir. Ayrıca, ergonomik düzenlemeler, davranış değişikliği teknikleri, beslenme uzmanları, psikologlar, hekimler ve ergonomi uzmanlarıyla iş birliği içinde geliştirilen multidisipliner müdahale programları, kardiyovasküler riskleri azaltabilir, metabolik profili iyileştirebilir ve psikolojik iyilik halini destekleyebilir. Eğitim programları, toplum temelli farkındalık kampanyaları ve teknolojik takip sistemleri, bireylerin günlük hareket düzeylerinin artırılmasında etkili araçlar olarak öne çıkmaktadır.

Toplumsal aktif yaşam alışkanlıklarına yönlendirilmesi, yalnızca mevcut sağlık sorunlarının önlenmesi değil, aynı zamanda gelecekteki sağlık harcamalarının azaltılması açısından da stratejik bir öneme sahiptir. Düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı yaşlanmayı desteklerken bilişsel fonksiyonların korunması, kardiyometabolik risklerin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması gibi çok boyutlu faydalar sağlamaktadır (Bull ve diğerleri, 2020).

Sonuç olarak, sedanter davranışın olumsuz etkilerinin azaltılması için bireysel farkındalık çalışmaları ile toplum temelli politikaların eş zamanlı yürütülmesi gerekmektedir. Bu noktada fizyoterapistler, kanıta dayalı uygulamalar ve birey merkezli yaklaşımlarla, sedanterliğe karşı aktif bir yaşam kültürünün oluşturulmasında öncü bir konumda yer almaktadır. Toplumsal tüm yaş gruplarında aktif yaşamın teşvik edilmesi, hem bireysel hem de toplumsal düzeyde sağlık ve ekonomik faydalar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Bailey, D. P. (2021). Sedentary behaviour in the workplace: Prevalence, health implications and interventions. *British Medical Bulletin*, 137(1), 42-50. doi:10.1093/bmb/ldaa039
- Booth, F. W., Roberts, C. K. ve Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1143-1211. doi:10.1002/cphy.c110025
- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., ... Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), 1451-1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955
- Casanova, F., O'Loughlin, J., Karageorgiou, V., Beaumont, R. N., Bowden, J., Wood, A. R. ve Tyrrell, J. (2023). Effects of physical activity and sedentary time on depression, anxiety and well-being: A bidirectional Mendelian randomisation study. *BMC medicine*, 21(1), 501.
- Clark, B. C. (2009). In vivo alterations in skeletal muscle form and function after disuse atrophy. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(10), 1869-1875. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a645a6
- Dempsey, P. C., Biddle, S. J., Buman, M. P., Chastin, S., Ekelund, U., Friedenreich, C. M., ... van der Ploeg, H. P. (2020). New global guidelines on sedentary behaviour and health for adults: Broadening the behavioural targets. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 17(1), 151.
- Dogra, S., Copeland, J. L., Altenburg, T. M., Heyland, D. K., Owen, N. ve Dunstan, D. W. (2022). Start with reducing sedentary behavior: A stepwise approach to physical activity counseling in clinical practice. *Patient Education and Counseling*, 105(6), 1353-1361. doi:10.1016/j.pec.2021.09.019
- Ekelund, U., Brown, W. J., Steene-Johannessen, J., Fagerland, M. W., Owen, N., Powell, K. E., ... Lee, I.-M. (2019). Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *British journal of sports medicine*, 53(14), 886-894.
- Ekelund, U., Steene-Johannessen, J., Brown, W. J., Fagerland, M. W., Owen, N., Powell, K. E., ... Lee, I.-M. (2016). Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time

- with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The lancet*, 388(10051), 1302-1310.
- Ferguson, T., Olds, T., Curtis, R., Blake, H., Crozier, A. J., Dankiw, K., ... Maher, C. (2022). Effectiveness of wearable activity trackers to increase physical activity and improve health: A systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Digital Health*, 4(8), e615-e626. doi:10.1016/S2589-7500(22)00111-X
- Granacher, U., Gollhofer, A., Hortobágyi, T., Kressig, R. W. ve Muehlbauer, T. (2013). The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: A systematic review. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 43(7), 627-641. doi:10.1007/s40279-013-0041-1
- Grandner, M. A., Tubbs, A., Jean-Louis, G., Seixas, A., Hale, L., Branas, C., ... Wills, C. C. (2020). 0406 Daytime Sleepiness in The Community: Implications for Sleep, Circadian, and Physical Health. *Sleep*, 43(Supplement_1), A155-A156. doi:10.1093/sleep/zsaa056.403
- Hallal, P. C., Andersen, L. B., Bull, F. C., Guthold, R., Haskell, W. ve Ekelund, U. (2012). Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet*, 380(9838), 247-257. doi:10.1016/S0140-6736(12)60646-1
- Hamilton, M. T., Hamilton, D. G. ve Zderic, T. W. (2007). Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*, 56(11), 2655-2667. doi:10.2337/db07-0882
- Jenkins, K., Buchan, J., Rhodes, R. E. ve Hamilton, K. (2022). Physical Movement Habit Formation in Sedentary Office Workers: Protocol Paper. *Methods and Protocols*, 5(6), 94. doi:10.3390/mps5060094
- Kasırğa, Z., Odabaşıoğlu, M. E. ve Dedeoğlu, T. (2021). ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNDE FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ VE EGZERSİZ YARAR/ENGEL ALGILARININ İNCELENMESİ. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*, (1), 83-95. doi:10.35375/sayod.906551
- Keadle, S. K., Conroy, D. E., Buman, M. P., Dunstan, D. W. ve Matthews, C. E. (2017). Targeting Reductions in Sitting Time to Increase Physical Activity and Improve Health. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(8), 1572-1582. doi:10.1249/MSS.0000000000001257
- Koohsari, M. J., Kaczynski, A. T., Yasunaga, A., Hanibuchi, T., Nakaya, T., McCormack, G. R. ve Oka, K. (2024). Active workplace design:

- Current gaps and future pathways. *British journal of sports medicine*, 58(19), 1157-1158.
- Lee, H. ve Lee, M. (2022). Correlates of Objectively Measured Sitting Time in South Korean Adults: 2014–2015 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Frontiers in Public Health*, 10, 846542.
- Nguyen, P., Le, L. K.-D., Ananthapavan, J., Gao, L., Dunstan, D. W. ve Moodie, M. (2022). Economics of sedentary behaviour: A systematic review of cost of illness, cost-effectiveness, and return on investment studies. *Preventive Medicine*, 156, 106964. doi:10.1016/j.ypmed.2022.106964
- Odabaşıoğlu, M. E., Dedeoğlu, T., Kasırga, Z. ve Sünbül, F. (2017). Üniversite Öğrencilerinde Uyku Hijyeni. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 204-212. <https://dergipark.org.tr/en/pub/gumussagbil/issue/32215/368366> adresinden erişildi.
- Owen, N., Healy, G. N., Dempsey, P. C., Salmon, J., Timperio, A., Clark, B. K., ... Dunstan, D. W. (2020). Sedentary Behavior and Public Health: Integrating the Evidence and Identifying Potential Solutions. *Annual Review of Public Health*, 41, 265-287. doi:10.1146/annurev-publhealth-040119-094201
- Pronk, N. P. (2021). Implementing movement at the workplace: Approaches to increase physical activity and reduce sedentary behavior in the context of work. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 64, 17-21. doi:10.1016/j.pcad.2020.10.004
- Scallan, J. P., Zawieja, S. D., Castorena-Gonzalez, J. A. ve Davis, M. J. (2016). Lymphatic pumping: Mechanics, mechanisms and malfunction. *The Journal of Physiology*, 594(20), 5749-5768. doi:10.1113/JP272088
- Sergeeva, X. V., Lvova, I. D. ve Sharlo, K. A. (2024). Disuse-Induced Muscle Fatigue: Facts and Assumptions. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4984. doi:10.3390/ijms25094984
- Shrestha, N., Kukkonen-Harjula, K. T., Verbeek, J. H., Ijaz, S., Hermans, V. ve Pedisic, Z. (2018). Workplace interventions for reducing sitting at work. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(6), CD010912. doi:10.1002/14651858.CD010912.pub4
- Teychenne, M., Ball, K. ve Salmon, J. (2010). Sedentary behavior and depression among adults: A review. *International Journal of Behavioral Medicine*, 17(4), 246-254. doi:10.1007/s12529-010-9075-z

- Thosar, S. S., Johnson, B. D., Johnston, J. D. ve Wallace, J. P. (2012). Sitting and endothelial dysfunction: The role of shear stress. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 18(12), RA173-RA180. doi:10.12659/MSM.883589
- Tremblay, M. S., Aubert, S., Barnes, J. D., Saunders, T. J., Carson, V., Latimer-Cheung, A. E., ... on behalf of SBRN Terminology Consensus Project Participants. (2017). Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14(1), 75. doi:10.1186/s12966-017-0525-8
- Yılmaz, D. A. (2021). Sedanter davranış ve bilişsel fonksiyon. *Maltepe Tıp Dergisi*, 13(2), 74-81. doi:10.35514/mtd.2021.52

2. Bölüm

Sarkopeni Tanımının Evrimi ve Değerlendirme Yöntemleri

Mehmet Ercan ODABAŞIOĞLU¹, İrfan KÜÇÜKOĞLU²

1.Giriş

Sarkopeni terimi, ilk kez 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından yaşlanma sürecine bağlı kas kütlesi kaybını tanımlamak üzere kullanılmış olup, Yunanca “sarx” (et) ve “penia” (kayıp) kelimelerinden türetilmiştir (Rosenberg, 1989). Başlangıçta yalnızca kas kütlesindeki azalmayı ifade eden bu kavram, izleyen yıllarda fonksiyonel yetersizlik, düşme riski, bağımlılık, morbidite ve mortalite ile güçlü ilişkisi nedeniyle klinik açıdan giderek daha fazla önem kazanmıştır (Sayer ve diğerleri, 2024). Artan bilimsel kanıtlar, kas gücündeki azalmanın kas kütlesindeki azalmadan daha erken ortaya çıktığını ve klinik sonuçlarla daha güçlü ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, sarkopeni tanımının yalnızca morfolojik bir çerçeveden çıkarılıp fonksiyonel ve metabolik boyutları da kapsayacak şekilde genişletilmesine yol açmış; böylece yalnızca yaşlanmaya değil, aynı zamanda çeşitli kronik hastalıklara, hareketsiz yaşam tarzına, yetersiz beslenmeye ve inflamatuvar süreçlere bağlı olarak gelişebilen çok boyutlu bir sendrom olarak tanımlanmasına imkân tanımıştır (Coletta ve Phillips, 2023; Kim, Kim, Choi, Lee ve Bae, 2021).

Sarkopeninin tanımına ilişkin farklı uzman grupları tarafından geliştirilen birçok öneri bulunmakla birlikte, küresel ölçekte tam bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır. Mevcut tanımlar çoğunlukla üç temel kriter etrafında şekillenmektedir: kas kütlesinde azalma, kas gücünde yetersizlik ve fiziksel performansta düşüş. Bu kriterler arasında en yaygın kullanılan değişkenler apendiküler yağsız yumuşak doku kütlesi (çoğunlukla kas kütlesi olarak değerlendirilir), el kavrama kuvveti ve yürüme hızıdır. Ancak operasyonel tanımlar ve tanı ölçütleri arasında halen önemli farklılıklar vardır. Bu tutarsızlığın temelinde, iskelet kası kütlesini doğrudan ve doğru biçimde ölçebilecek evrensel kabul görmüş “altın standart” bir yöntem eksikliği

¹ Öğretim Görevlisi (Dr.), Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Fizyoterapi Programı, e-mail: fztmeo@gmail.com , ORCID: 0000-0003-3236-1567

² Dr. (PhD), Kilis İl Sağlık Müdürlüğü, Destek ve Bakım Hizmetleri, e-mail: irfan.kucukoglu@gmail.com , ORCID: 0000-0003-3038-5880

yatmaktadır; mevcut yöntemlerin çoğu ise yağsız vücut kütlesi gibi daha genel ölçütleri temel almaktadır Coletta ve Phillips, 2023).

Sarkopeni tanısındaki en önemli dönüm noktalarından biri, 2010 yılında Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP) yayımladığı konsensus raporudur. Bu raporda sarkopeni; ilerleyici ve yaygın kas kütlesi kaybı ile birlikte kas gücü ve/veya fiziksel performans azalması olarak tanımlanmış, tanı için kas kütlesi ölçümü öncelikli kriter olarak belirlenmiştir (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2010). Ancak izleyen yıllarda yapılan çalışmalar, kas gücünün fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini öngörmeye kas kütlesinden daha anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular ışığında, 2019'da yayımlanan EWGSOP2 kılavuzunda düşük kas gücü sarkopeninin ilk ve temel belirleyicisi olarak konumlandırılmış; tanının kesinleşmesi için düşük kas kütlesinin doğrulanması, şiddetin belirlenmesi için ise düşük fiziksel performans ölçütü eklenmiştir (Cruz-Jentoft ve Sayer, 2019). Benzer şekilde, Asya Sarkopeni Çalışma Grubu (AWGS) 2014 yılında Asya popülasyonlarının antropometrik özelliklerini dikkate alarak bölgesel eşik değerler tanımlamış ve tanı kriterlerinde etnik ve coğrafi farklılıkların önemini ortaya koymuştur (Chen ve diğerleri, 2014).

Sarkopeninin klinik olarak tanınması, 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından ICD-10 sınıflandırmasına M62.84 kodu ile dahil edilmesiyle güçlenmiştir (Anker, Morley ve von Haehling, 2016). Bu gelişme, hem araştırma hem de klinik uygulamalarda hastalığın görünürlüğünü artırmış, sağlık politikaları ve geri ödeme sistemleri açısından yönetilebilir bir klinik antite haline gelmesini sağlamıştır. Modern tanımlamalarda yalnızca kas kütlesi ve gücündeki kayıplar değil, kas kalitesi kavramı da yer almaktadır. Kas kalitesi; intramüsküler yağlanma, bağ dokusu artışı, lif tipi dağılımı ve metabolik kapasite gibi histolojik ve biyokimyasal parametreleri kapsar (Kim ve diğerleri, 2021; Sayer ve diğerleri, 2024). Bu bakış açısıyla sarkopeni, yalnızca yaşlanma sürecinin bir parçası değil, aynı zamanda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla ilişkili sistemik bir sendrom olarak değerlendirilmektedir (Cruz-Jentoft ve Sayer, 2019).

Küresel ölçekte yaşlanan nüfus ile birlikte sarkopeni prevalansının artışı, bu durumu yalnızca klinik değil, aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. Farklı tanı kriterleri ve değerlendirme yöntemleri kullanıldığında, 60 yaş üzerindeki bireylerde sarkopeni sıklığı %5 ile %25 arasında değişmekte olup (Cruz-Jentoft ve Sayer, 2019), bu oran 80 yaş ve üzerinde %50'ye kadar çıkabilmektedir. Kas kütlesindeki azalma genellikle 50'li yaşlarda başlarken, kas gücündeki belirgin düşüş 65 yaş sonrasında hızlanmaktadır. Erkeklerde daha erken yaşta görülmekle birlikte, kadınlar yaş

ilerledikçe daha yüksek prevalansa sahip hale gelmektedir. Başlıca risk faktörleri arasında fiziksel inaktivite, yetersiz protein alımı, D vitamini eksikliği, hormonal değişiklikler, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve genetik yatkınlık yer almaktadır. Sarkopeni, düşmeler, kırıklar, mobilite kaybı, bağımsızlıkta azalma, hastaneye yatış ve mortalite ile yakından ilişkilidir (Shen ve diğerleri, 2023).

Son otuz yılda sarkopeni kavramı, morfolojik bir bakış açısından fonksiyonel, metabolik ve multidisipliner bir sendrom anlayışına evrilmiştir. Bu evrim, tanının daha erken konulmasına, müdahalelerin daha hedefe yönelik planlanmasına ve toplum sağlığı politikalarında önleyici yaklaşımların güçlenmesine katkı sağlamaktadır. Gelecekte biyobelirteçler, ileri görüntüleme teknikleri ve yapay zekâ destekli analizlerin tanı sürecine entegre edilmesiyle sarkopeni yönetiminde tanısal doğruluk ve klinik etkinliğin artması beklenmektedir (Coletta ve Phillips, 2023; Sayer ve diğerleri, 2024).

2. Sarkopeni Tanı Kriterlerinin Gelişimi: EWGSOP ve AWGS Katkıları

Sarkopeni kavramı, tıp literatürüne görece yakın bir geçmişte girmiş olmasına karşın, yaşlanma ile ilişkili kas kütlesi ve işlev kaybı olgusu, yüzyıllardır klinisyenler ve bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. “Sarcopenia” terimini ilk kez kullanan Rosenberg bu terimi yaşlanma sürecinde görülen iskelet kası kütlesindeki azalmayı tanımlamak amacıyla önermiştir (Rosenberg, 1989). Bu dönemde sarkopeni, yalnızca kas kütlesi kaybı ekseninde değerlendirilen, daha çok morfolojik bir kavramdı.

1990’lı yıllar boyunca yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, yaşa bağlı kas kütlesi kaybının, ileri yaş grubunda fonksiyonel yetersizlik, düşme, bağımlılık, morbidite ve mortalite riskini artırdığını göstermeye başladı. Ancak bu dönemde tanım hâlen dar bir perspektife sahipti ve kas fonksiyonu, güç ve performans gibi işlevsel bileşenler kapsam dışındaydı (Sayer ve diğerleri, 2024). 1990’ların sonlarına gelindiğinde, kas kütlesi kaybının tek başına klinik sonuçları açıklamakta yetersiz olduğu anlaşıldı. Bunun üzerine araştırmacılar, kas gücü ve fiziksel performans parametrelerini tanı sürecine dahil etmenin gerekliliğini vurgulamaya başladı (Coletta ve Phillips, 2023; Kim ve diğerleri, 2021).

2000’li yıllar, sarkopeninin kavramsal evriminde önemli bir dönemeç olmuştur. Özellikle ileri görüntüleme yöntemleri (Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri – DXA, Bilgisayarlı Tomografi – BT, Manyetik Rezonans Görüntüleme – MR) ile vücut kompozisyonunun daha doğru ölçülebilmesi, tanısal çalışmaların artmasını sağlamıştır. Ancak bu gelişmelere rağmen, uluslararası ölçekte üzerinde uzlaşılan bir tanım bulunmamaktaydı ve her

araştırma grubu farklı kriterler kullanıyordu. Bu durum, sarkopeni prevalans verilerinde geniş farklılıklar oluşmasına yol açıyordu (Cruz-Jentoft ve Sayer, 2019).

2010 yılı, sarkopeni tanımının bilimsel zeminde standardize edilmesi açısından bir milat kabul edilmektedir. Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP), bu yıl yayımladığı konsensus raporunda, sarkopeniyi “ilerleyici ve yaygın kas kütlesi kaybı ile birlikte kas gücü ve/veya fiziksel performans azalması” olarak tanımlamış; böylece morfolojik ölçütlerin yanı sıra işlevsel bileşenleri de resmî tanı kriterlerine eklemiştir (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2010). Bu tanım, yalnızca yaşlanma değil, aynı zamanda kronik hastalıklar, hareketsizlik ve malnütrisyon gibi durumlarla ilişkili kas kaybını da kapsayan daha geniş bir çerçeve sunmuştur.

2014 yılında Asya Sarkopeni Çalışma Grubu (AWGS), Asya popülasyonlarının antropometrik ve yaşam tarzı özelliklerini dikkate alarak kendi bölgesel tanı kriterlerini yayımlamıştır. AWGS, kas gücü ve performans ölçümleri için farklı eşik değerler belirlemiş ve bu sayede etnik ve coğrafi farklılıkların tanı süreçlerine yansıtılmasını sağlamıştır (Chen ve diğerleri, 2014).

2016’da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sarkopeniyi ICD-10 hastalık sınıflandırmasına M62.84 kodu ile dahil ederek klinik tanınabilirliğini artırmıştır (Anker ve diğerleri, 2016). Bu adım, hastalığın geri ödeme sistemlerinde ve sağlık politikalarında yer bulmasını kolaylaştırmış, klinik farkındalığı artırmıştır.

2019 yılında EWGSOP, yeni bilimsel veriler ışığında tanım ve tanı algoritmasını revize etmiştir (EWGSOP2). Bu revizyonla düşük kas gücü, sarkopeninin ana tanısal kriteri olarak ön plana çıkarılmış; kas kütlesi ölçümü, tanının doğrulanmasında kullanılan ikinci aşama olarak konumlandırılmış; düşük fiziksel performans ise hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019). Bu değişiklik, kas gücünün fonksiyonel bağımsızlık ve yaşam kalitesi ile daha yakın ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlarla desteklenmiştir.

Günümüzde sarkopeni, yalnızca kas kütlesi ve gücü kaybını değil, aynı zamanda kas kalitesindeki bozulmayı da içeren çok boyutlu bir sendrom olarak ele alınmaktadır. Kas kalitesi; intramüsküler yağlanma, lif tipi dağılımındaki değişiklikler, bağ dokusu artışı ve metabolik kapasite gibi histolojik ve biyokimyasal özelliklerle tanımlanmaktadır (Kim ve diğerleri, 2021; Sayer ve diğerleri, 2024). Ayrıca, sarkopeni artık sadece yaşlı bireyleri değil; kanser, kronik kalp yetmezliği, KOAH, böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklara

sahip genç erişkinleri de etkileyebilen bir klinik antite olarak kabul edilmektedir (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019).

Bu tarihsel süreç, sarkopeninin dar bir morfolojik kavramdan, multidisipliner bir klinik sendrom anlayışına doğru evrildiğini göstermektedir. Önümüzdeki yıllarda biyobelirteçler, yapay zekâ destekli görüntüleme analizleri ve genetik/moleküler profillemeye yöntemlerinin tanı kriterlerine entegre edilmesiyle, sarkopeni tanımının daha da rafine olması ve klinik yönetimde daha etkin kullanılabilir hale gelmesi beklenmektedir (Coletta ve Phillips, 2023; Sayer ve diğerleri, 2024).

Hem EWGSOP2 hem de AWGS 2019 kriterleri, bölgesel farklılıklara rağmen sarkopeni tanısında ortak bir yaklaşım sunar: Tanı, ardışık ve sistematik bir şekilde kas gücü → kas kütlesi → fiziksel performans üçlüsü üzerinden ilerler.

3.Sarkopeni Değerlendirme Yöntemleri

Sarkopeni değerlendirmesi, tanısal doğruluk ve klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir. Tanıda amaç, yalnızca kas kütlesindeki kaybı saptamak değil, aynı zamanda kas gücü ve fiziksel performanstaki değişiklikleri de objektif olarak ölçebilmektir. Güncel uluslararası kılavuzlar, tek bir ölçüm parametresinin sarkopeniyi tanımlamakta yetersiz kaldığını, bunun yerine kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans bileşenlerinin birlikte değerlendirilmesini önermektedir (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019). Bu yaklaşım, hem tanısal doğruluğu hem de hastalığın prognostik değerlendirmesini güçlendirmektedir. Bu bileşenler, hem EWGSOP2 hem de AWGS kriterlerinde benzer şekilde yer almakta; ancak kullanılan ölçüm yöntemleri, eşik değerler ve uygulama protokolleri farklılık gösterebilmektedir. Güncel uluslararası kılavuzlar, tek bir ölçüm parametresine dayanarak tanı konulmasının yetersiz olduğunu, bunun yerine kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans bileşenlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019; Sayer ve diğerleri, 2024). Bu bağlamda, sarkopeni değerlendirmesi genellikle üç aşamalı bir süreçte yürütülür: ön tarama, tanı ve şiddet belirleme.

3.1. Ön Tarama Araçları ve SARC-F

Ön tarama aşamasında, klinisyenlerin sarkopeni riski yüksek bireyleri hızlı ve maliyet-etkin şekilde belirleyebilmesi için anket tabanlı tarama araçları geliştirilmiştir. Bu araçlar arasında en yaygın kullanılanı, SARC-F'dir. Sarkopeninin erken dönemde tanınması ve ileri tanısal testlere yönlendirilmesi amacıyla geliştirilen SARC-F anketi, pratik, düşük maliyetli ve kolay

uygulanabilir bir tarama aracıdır. İlk olarak Malmstrom ve Morley tarafından 2013 yılında önerilen bu anket, sarkopeninin tanısında kullanılan kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans gibi parametreleri doğrudan ölçmek yerine, bireyin fonksiyonel kapasitesine ve günlük yaşam aktivitelerindeki güçlüklerine odaklanır (Malmstrom ve Morley, 2013).

SARC-F, beş sorudan oluşur ve adını bu soruların baş harflerinden alır:

1. Kas gücü (Strength)
2. Yürüme yardımı ihtiyacı (Assistance in walking)
3. Sandalyeden kalkma zorluğu (Rise from a chair)
4. Merdiven çıkma zorluğu (Climb stairs)
5. Düşme öyküsü (Falls)

Her bir madde 0 ile 2 arasında puanlanır (0 = zorluk yok, 1 = orta düzey zorluk, 2 = ciddi zorluk veya yapamama). Toplam puan 0 ile 10 arasında değişir ve ≥ 4 puan sarkopeni açısından yüksek risk olarak kabul edilir (Malmstrom ve Morley, 2013; Woo, Leung ve Morley, 2014). SARC-F, basit, zaman açısından verimli ve maliyetsiz bir araç olması nedeniyle hem klinik hem de toplum temelli çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. SARC-F'nin en önemli avantajı, herhangi bir özel ekipman gerektirmemesi, uygulanmasının yalnızca birkaç dakika sürmesi ve hem klinik ortamda hem de toplum temelli taramalarda rahatlıkla kullanılabilmesidir. Ayrıca, yaşlı bireylerin kendi fonksiyonel durumlarını kolayca ifade edebilmesini sağlayan basit ve anlaşılır sorulardan oluşur. SARC-F, Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP2) ve Asya Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (AWGS) güncel kılavuzlarında önerilen tarama araçları arasında yer almakta ve özellikle geniş ölçekli saha çalışmalarında, zaman ve maliyet etkinliği nedeniyle öncelikli seçeneklerden biri olarak kullanılmaktadır (Chen ve diğerleri, 2014; Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019).

Ancak literatür, SARC-F'nin yüksek özgüllüğe rağmen düşük duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Beaudart ve diğerleri, 2016). Yani, belirlenmiş vakaların doğru sınıflandırılmasında başarılı olsa da, özellikle erken evre sarkopeniyi tespit etmede yetersiz kalabilir. Bu nedenle, bazı araştırmacılar SARC-F'ye baldır çevresi ölçümü gibi ek parametreler ekleyerek SARC-CalF formunu önermektedir. Böylece duyarlılığın artırılması ve yanlış negatif oranının azaltılması hedeflenmektedir (Sayer ve ark., 2024). Örneğin, SARC-CalF versiyonu, baldır çevresinin <31 cm olması durumunda ek puan verilmesiyle oluşturulmuş olup, Asya ve Avrupa popülasyonlarında duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (Barbosa-Silva ve diğerleri, 2016; Yang ve diğerleri, 2018).

3.2. Kas Gücünün Değerlendirilmesi

Kas gücü, sarkopeninin erken ve en duyarlı göstergelerinden biridir. Özellikle el kavrama kuvveti ölçümü (handgrip strength), hem pratik hem de yüksek prognostik değere sahip olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Dinamometre ile ölçülen bu parametre, el ve ön kol kaslarının izometrik gücünü değerlendirir. Düşük kavrama kuvveti, mortalite, frajilite, düşme ve hastaneye yatış riskleri ile ilişkilidir. El dinamometresi ile yapılan ölçümlerde EWGSOP2'ye göre erkeklerde <27 kg, kadınlarda <16 kg değerleri düşük kas gücü olarak kabul edilmektedir (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019). Bu yöntemin avantajları arasında hızlı uygulanabilirlik, düşük maliyet ve yüksek kullanılabilirlik yer alır. Ancak sadece üst ekstremité kaslarını değerlendirdiği için alt ekstremité gücüyle birlikte değerlendirilmesi önerilir. Alternatif olarak, alt ekstremité kas gücü de değerlendirmeye dahil edildiğinde “chair stand test” (otur-kalk testi) ile beş kez oturup kalkma süresi ≥ 15 saniye olduğunda kas gücünde yetersizlik varlığı düşünülür (Chen ve diğerleri, 2014). Sandalye kalkma testi, alt ekstremité gücünü ölçen fonksiyonel bir testtir. Kişinin kollarını kullanmadan 30 saniye boyunca standart bir sandalyeye oturup kalkma sayısı kaydedilir. Bu testin düşük performansı, düşme ve bağımsızlık kaybı riskinin artışıyla ilişkilidir.

3.3. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Kas kütlesinin doğru ölçümü, sarkopeni tanısının doğrulanmasında zorunludur. Bu amaçla kullanılan yöntemler, doğruluk düzeyine ve erişilebilirliğine göre değişmektedir:

- **Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DXA):** Apendiküler yağsız kütle ölçümü için altın standart olarak kabul edilir. Hem toplam hem de bölgesel kas kütlesini yüksek doğrulukla belirler. EWGSOP2, DXA ile ölçülen apendiküler yağsız kütle indeksi (ASM/height²) erkeklerde <7.0 kg/m², kadınlarda <5.5 kg/m² değerlerini düşük kas kütlesi olarak tanımlar (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019).
- **Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA):** Klinik uygulamalarda daha ulaşılabilir ve hızlıdır, ancak hidrasyon durumu gibi faktörlerden etkilenir. Yine ASM/boy² indeksi üzerinden değerlendirilir.
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Kas hacmi, kesit alanı ve intramüsküler yağlanma gibi parametrelerin doğrudan ölçülmesini sağlar. Özellikle araştırma ve onkoloji alanında, kas kalitesinin de incelenmesi açısından önemlidir (Kim ve diğerleri, 2021).

- **Ultrasonografi:** Radyasyon içermemesi, taşınabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle son yıllarda klinikte daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Kas kalınlığı, pennasyon açısı ve ekojenite ölçümleriyle hem kütle hem kalite hakkında bilgi verir (Sayer ve diğerleri, 2024).

3.4. Kas Kalitesinin Ölçülmesi

Sarkopeni değerlendirmesinde giderek daha fazla önem kazanan bir parametre de kas kalitesidir. DXA ve BIA kas kalitesini doğrudan ölçemezken, BT ve MRG intramüsküler yağ infiltrasyonunu kantitatif olarak gösterebilir. Ultrasonografi ise hem kas ekojenitesini hem de yapısal değişiklikleri değerlendirmeye imkân tanır (Kim ve diğerleri, 2021).

3.5. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Fiziksel performans, sarkopeninin yalnızca yapısal boyutunu değil, bireyin günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme kapasitesini de yansıttığı için tanı ve prognoz açısından kritik bir bileşendir. Kas kütlesi ve gücü kaybı, çoğu zaman fonksiyonel kapasitede azalma ile sonuçlanır ve bu durum, düşme riski, bağımsızlık kaybı ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gibi klinik sonuçlara doğrudan yansır (Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019; Shen ve diğerleri, 2023). Fiziksel performans ölçümleri, hem mevcut fonksiyonel durumu hem de ilerleyen dönemdeki yetersizlik riskini öngörme kapasitesi ile sarkopeni değerlendirme algoritmalarının vazgeçilmez bir parçasıdır.

Güncel kılavuzlar fiziksel performansı, sarkopeni şiddetinin belirlenmesinde üçüncü basamak olarak önermektedir. Bu, tanı sürecinde kas gücü ve kas kütlesi değerlendirmesinin ardından gelen, fonksiyonel yetersizlik derecesini ortaya koyan aşamadır. Fiziksel performans testleri genellikle alt ekstremité fonksiyonu, denge, koordinasyon, yürüme hızı ve genel mobilitéyi değerlendirir.

Fiziksel performans testleri, yalnızca tanı koyma sürecinde değil, aynı zamanda tedaviye yanıtın ve hastalığın ilerleyişinin izlenmesinde de kullanılır. Özellikle egzersiz temelli müdahaleler sonrasında yürüme hızı, SPPB ve TUG skorlarındaki iyileşmeler, fonksiyonel bağımsızlığın korunması açısından önemli prognostik göstergelerdir (Shen ve diğerleri, 2023). Sonuç olarak, fiziksel performans değerlendirmesi, sarkopeni yönetiminde hem mevcut durumu objektif olarak ortaya koymak hem de gelecekteki fonksiyonel yetersizlik riskini öngörmek için vazgeçilmezdir. Klinik pratikte basit, hızlı ve güvenilir testler öncelikli olarak tercih edilirken, ileri teknoloji tabanlı yöntemler özellikle araştırma alanında tanısal hassasiyeti artırmak amacıyla kullanılmaktadır.

3.5.1. Yürüme Hızı Ölçümü

En yaygın kullanılan yöntemlerden biri 4 metre yürüme hızı testidir. Katılımcıdan, belirlenmiş bir mesafeyi (genellikle 4 veya 6 metre) kendi normal temposunda yürütmesi istenir ve süre kronometre ile kaydedilir. Elde edilen hız (m/s) hesaplanarak yorumlanır. EWGSOP2'ye göre <0.8 m/s hız düşük fiziksel performans göstergesi olarak kabul edilir. Yavaş yürüyüş hızı, hem sarkopeninin ilerleyici doğasını hem de düşme riskini yansıtır. Yürüme hızı, mortalite, düşme riski ve fonksiyonel bağımsızlık kaybı ile güçlü şekilde ilişkilidir (Studenski ve diğerleri, 2011).

3.5.2. Kısa Fiziksel Performans Bataryası ((Short Physical Performance Battery (SPPB))

SPPB, alt ekstremitte fonksiyonunu çok boyutlu olarak değerlendiren standartlaştırılmış bir test bataryasıdır. Üç alt bileşenden oluşur:

- **Denge testi:** Ayakta duruşta yan yana, yarım tandem ve tam tandem pozisyonlarında denge korunma süresi ölçülür.
- **Yürüme hızı testi:** 4 metre yürüme süresi değerlendirilir.
- **Sandalye otur-kalk testi:** Katılımcının beş kez ardışık olarak oturup kalkma süresi kaydedilir. Her alt test 0–4 puan arası değerlendirilir, toplam skor 0–12 arasındadır. ≤ 8 puan düşük fiziksel performans olarak kabul edilir (Guralnik ve diğerleri, 1994). SPPB düşük skorları, yalnızca mevcut fonksiyonel yetersizlik değil, aynı zamanda gelecekteki bakım ihtiyacı ve mortalite riskini de öngörebilmektedir.

3.5.3. Timed Up and Go Testi (TUG)

Bu test, oturma pozisyonundan kalkma, 3 metre yürüme, dönme, geri dönme ve yeniden oturma süresini ölçer. TUG testi, alt ekstremitte gücü, denge, yürüme hızı ve koordinasyonu birlikte değerlendirir. ≥ 20 saniyelik süre düşük mobilite ve artmış düşme riski ile ilişkilidir. TUG testinin pratikliği, klinik ve toplum temelli taramalarda yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktadır (Podsiadlo ve Richardson, 1991).

3.5.4. 6 Dakika Yürüme Testi (6MWT)

6MWT, bireyin submaksimal aerobik kapasitesini ve fonksiyonel dayanıklılığını ölçer. Özellikle kardiyopulmoner veya metabolik komorbiditeleri olan sarkopeni hastalarında, fonksiyonel kapasitenin kapsamlı değerlendirilmesine olanak tanır. Test sırasında kat edilen toplam mesafe kaydedilir ve yaş, cinsiyet, boy ve kilo ile uyumlu referans değerler kullanılarak yorumlanır.

3.6. Bütüncül Değerlendirme Yaklaşımları

Güncel kılavuzlar, sarkopeni tanısında tek bir parametreye dayalı değerlendirmeler yerine, çok bileşenli yaklaşımları önermektedir. Bu çerçevede, önce kas gücünün tarama amaçlı değerlendirilmesi, ardından düşük kas gücü saptananlarda kas kütlesi ölçümü ile tanının doğrulanması, son olarak fiziksel performans testleri ile hastalık şiddetinin belirlenmesi önerilmektedir (Chen ve diğerleri, 2014; Cruz-Jentoft ve diğerleri, 2019).

Bu çok aşamalı yaklaşım, hem erken tanıyı kolaylaştırmakta hem de müdahalelerin zamanlamasını optimize etmektedir. Özellikle yaşlı popülasyonda değerlendirme yöntemlerinin basit, uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması büyük önem taşımaktadır. Önümüzdeki yıllarda yapay zekâ destekli görüntüleme analizleri, biyobelirteç temelli testler ve giyilebilir sensör teknolojilerinin tanısallık süreçlere entegre edilmesi beklenmektedir (Coletta ve Phillips, 2023; Sayer ve diğerleri, 2024).

4. Sonuç

Sarkopeni, yaşlanma sürecinin doğal bir sonucu olmanın ötesinde, erken müdahale edilmediği takdirde geri dönüşü olmayan fiziksel ve metabolik sonuçlara yol açabilen ciddi bir kas iskelet sistemi bozukluğudur. EWGSOP2 ve AWGS tarafından önerilen güncel tanı kriterleri, sarkopeniyi sadece yapısal değil aynı zamanda fonksiyonel bir sendrom olarak ele alarak daha etkin tanı ve müdahale yolları açmıştır. Kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans üçlüsünü değerlendiren çok boyutlu yaklaşımlar sayesinde hem klinik farkındalık artmış hem de kişiye özel tedavi stratejilerinin önü açılmıştır.

Günümüzde sarkopeninin değerlendirilmesi yalnızca tanı amacıyla değil; hastalık progresyonunu izlemek, müdahale stratejilerini planlamak ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından da kritik önemdedir. Bu nedenle, multidisipliner ekiplerce uygulanan kapsamlı bir değerlendirme protokolü, sarkopeninin bireysel ve toplumsal yükünü azaltmak için vazgeçilmezdir.

Sarkopeni, yaşlanmayla birlikte iskelet kütlesi ve fonksiyonunun kademeli olarak kaybını ifade eder ve aşırı yaşlanan bir toplumla ilişkili artan sağlık hizmeti maliyetleri nedeniyle sosyal bir yükürdür. Bu nedenle, araştırmacılar sarkopeniyi teşhis etmek için kılavuzlar ve testler oluşturmuştur. Sarkopeninin nedenini ortaya çıkarmak ve yaşlı bireylerde yaşam kalitesini iyileştirmek için ekonomik bir tedavi bulmak amacıyla aktif olarak birçok çalışma yürütülmüştür. Sarkopeni, azalmış rejeneratif kapasite, protein döngüsünde dengesizlik, kaslarda yağ ve fibrotik kompozisyonda değişiklik, artan reaktif oksijen türleri, mitokondri işlev bozukluğu ve artan inflamasyon gibi birden fazla faktörden kaynaklanır. Bu mekanizmalara dayanarak,

sarkopeniyi önlemek ve tedavi etmek için farmakolojik ve nonfarmakolojik stratejiler geliştirilmiştir (Fielding ve diğerleri, 2011; Kim ve diğerleri, 2021). Her ne kadar şu anda devam eden birçok çalışma olsa da, henüz bir tedavi mevcut değildir. Bu bölüm sarkopeninin tanımının evrimini, tanı kriterleri ve önleme stratejileri hakkında güncel yaklaşımları özetlemiştir.

KAYNAKLAR

- Anker, S. D., Morley, J. E. ve von Haehling, S. (2016). Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(5), 512-514. doi:10.1002/jcsm.12147
- Barbosa-Silva, T. G., Menezes, A. M. B., Bielemann, R. M., Malmstrom, T. K., Gonzalez, M. C., ve Grupo de Estudos em Composição Corporal e Nutrição (COCONUT). (2016). Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(12), 1136-1141. doi:10.1016/j.jamda.2016.08.004
- Beudart, C., McCloskey, E., Bruyère, O., Cesari, M., Rolland, Y., Rizzoli, R., ... Cooper, C. (2016). Sarcopenia in daily practice: Assessment and management. *BMC Geriatrics*, 16(1), 170. doi:10.1186/s12877-016-0349-4
- Chen, L.-K., Liu, L.-K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T.-W., Bahyah, K. S., ... Arai, H. (2014). Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(2), 95-101. doi:10.1016/j.jamda.2013.11.025
- Coletta, G. ve Phillips, S. M. (2023). An elusive consensus definition of sarcopenia impedes research and clinical treatment: A narrative review. *Ageing Research Reviews*, 86, 101883. doi:10.1016/j.arr.2023.101883
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... European Working Group on Sarcopenia in Older People. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, 39(4), 412-423. doi:10.1093/ageing/afq034
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., ... Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 48(1), 16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
- Cruz-Jentoft, A. J. ve Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393(10191), 2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
- Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., ... Zamboni, M. (2011). Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(4), 249-256. doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003

- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., ... Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of Gerontology*, 49(2), M85-94. doi:10.1093/geronj/49.2.m85
- Kim, J. W., Kim, R., Choi, H., Lee, S.-J. ve Bae, G.-U. (2021). Understanding of sarcopenia: From definition to therapeutic strategies. *Archives of Pharmacal Research*, 44(9), 876-889. doi:10.1007/s12272-021-01349-z
- Malmstrom, T. K. ve Morley, J. E. (2013). SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), 531-532. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.018
- Podsiadlo, D. ve Richardson, S. (1991). The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142-148. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
- Rosenberg, I. H. (1989). Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 50(5), 1231-1233. doi:10.1093/ajcn/50.5.1231
- Sayer, A. A., Cooper, R., Arai, H., Cawthon, P. M., Ntsama Essomba, M.-J., Fielding, R. A., ... Cruz-Jentoft, A. J. (2024). Sarcopenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 10(1), 68. doi:10.1038/s41572-024-00550-w
- Shen, Y., Shi, Q., Nong, K., Li, S., Yue, J., Huang, J., ... Hao, Q. (2023). Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14(3), 1199-1211. doi:10.1002/jcsm.13225
- Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., ... Guralnik, J. (2011). Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 305(1), 50-58. doi:10.1001/jama.2010.1923
- Woo, J., Leung, J. ve Morley, J. E. (2014). Validating the SARC-F: A suitable community screening tool for sarcopenia? *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(9), 630-634. doi:10.1016/j.jamda.2014.04.021
- Yang, M., Hu, X., Xie, L., Zhang, L., Zhou, J., Lin, J., ... Wu, L. (2018). Screening Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: SARC-F vs SARC-F Combined With Calf Circumference (SARC-CalF). *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(3), 277.e1-277.e8. doi:10.1016/j.jamda.2017.12.016

3. Bölüm

Dijital Radyolojiden 3D Baskıya: Görüntüleme Tabanlı Üretim Süreci

Esra Seden NAVRUZ¹, Hasibe TAŞKIN²

1. Giriş

Diş hekimliği pratiği, son yirmi yılda dijital teknolojilerin hızlı entegrasyonu ile köklü bir değişim geçirmiştir. Özellikle ağız, diş ve çene radyolojisi alanında, görüntüleme tabanlı verilerin üç boyutlu (3B) üretim süreçlerine aktarılması klinik karar verme süreçlerinde devrim niteliğinde yenilikler doğurmuştur. Geleneksel radyografik yöntemler, iki boyutlu (2B) düzlemde sınırlı bilgi sağlarken, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ve ileri görüntüleme teknikleri hekimlere anatomik yapıların üç boyutlu olarak değerlendirilmesini mümkün kılmıştır (Scarfe & Farman, 2008).

Bu gelişmeler yalnızca tanısal doğruluğu artırmakla kalmamış, aynı zamanda cerrahi planlamanın öngörülebilirliğini de artırmıştır. Dijital radyolojiden elde edilen verilerin 3B yazılım ortamında işlenmesi ve sonrasında 3D baskı teknolojileriyle fiziksel modellere dönüştürülmesi, hasta güvenliği, tedavi doğruluğu ve eğitim süreçlerinde önemli katkılar sunmaktadır (Vercruyssen et al., 2015).

Bölümün amacı, dijital radyolojiden başlayarak 3D baskıya kadar uzanan bu süreci, güncel literatür ışığında ayrıntılı biçimde ele almak, avantajlarını ve sınırlılıklarını tartışmak ve gelecekteki potansiyel gelişmelere ışık tutmaktır.

2. Dijital Radyolojinin Evrimi

2.1. Analogdan Dijitale Geçiş

Dental radyolojide ilk dönemlerde film tabanlı sistemler kullanılmış, ancak bu yöntemler düşük kontrast çözünürlüğü ve sınırlı arşivleme kapasitesi gibi dezavantajlara sahipti. 1990'lı yılların sonlarından itibaren dijital sensörlerin kullanımı yaygınlaşmış ve böylece dijital radyoloji klinik pratiğin ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir (van der Stelt, 2005). Dijital sistemler yalnızca daha hızlı

¹ 1.Uzm. Dt, Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Isparta, Türkiye; ORCID ID: 0009-0005-2697-4123

² 1.Öğr. Gör. Dr. , Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Isparta, Türkiye; ORCID : 0000-0001-7344-0988

görüntü elde etmeyi değil, aynı zamanda görüntü üzerinde kontrast ayarı, yakınlaştırma ve yazılımsal ölçüm gibi ek avantajlar da sunmuştur.

2.2. CBCT'nin Rolü

2000'li yılların başında CBCT'nin klinik pratiğe girmesi, maksillofasiyal görüntülemelerde devrim yaratmıştır. CBCT, düşük dozda radyasyon ile üç boyutlu volumetrik veri sağlaması sayesinde implant planlaması, ortognatik cerrahi ve endodonti gibi birçok alanda altın standart hâline gelmiştir (Patel, 2009). Özellikle mandibular kanal, maksiller sinüs tabanı ve mental foramen gibi kritik anatomik yapıların doğru şekilde konumlandırılması, cerrahi sırasında komplikasyon risklerini azaltmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, minimal invaziv implant cerrahisinin başarısında CBCT'nin vazgeçilmez olduğunu göstermektedir. Örneğin Romandini ve arkadaşları (2023), CBCT tabanlı planlamanın, flepsiz cerrahi yaklaşımlarda yumuşak doku korunumu ve hasta konforunu artırdığını vurgulamıştır.

2.3. Dijital Verilerin Klinik Katkısı

CBCT'den elde edilen verilerin DICOM formatında kaydedilmesi, bu verilerin STL formatına dönüştürülerek bilgisayar destekli tasarım (CAD) ve bilgisayar destekli üretim (CAM) süreçlerinde kullanılmasını mümkün kılar. Bu dönüşüm sayesinde hasta-özel cerrahi kılavuzlar, anatomik modeller ve protez alt yapıları yüksek doğrulukla üretilebilmektedir (Zhao et al., 2024). Ayrıca eğitim alanında, öğrencilere gerçek hasta anatomisine dayalı üç boyutlu modeller üzerinden pratik yapma imkânı sağlanması, klinik yetkinliklerin artırılmasında önemli bir katkıdır.

3. Görüntüleme Verilerinin İşlenmesi

Dijital radyolojiden elde edilen verilerin 3D baskıya dönüştürülmesi, yalnızca görüntülerin kaydedilmesi değil aynı zamanda bu verilerin işlenmesi, temizlenmesi ve optimize edilmesini de kapsar. Bu süreçte kullanılan yazılımlar ve algoritmalar, hem tanısal doğruluk hem de üretim kalitesi üzerinde doğrudan etkilidir (Mangano et al., 2020).

3.1. Görüntü Formatları ve Veri Dönüştürme

Dış hekimliğinde en sık kullanılan görüntü formatı DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)'dur. CBCT cihazlarından elde edilen veriler genellikle bu formatta kaydedilir. Ancak 3D baskı için STL (Standard Tessellation Language) veya PLY (Polygon File Format) gibi yüzey tabanlı

formatlara dönüştürülmesi gerekir (Vercruyssen et al., 2015). Bu dönüşüm sırasında doku sınırlarının korunması ve geometrik doğruluğun sağlanması büyük önem taşır.

3.2. Görüntü Segmentasyonu

Segmentasyon, anatomik yapıların dijital ortamda ayrıştırılması işlemidir. Kemik dokusu, dişler, sinir kanalları ve patolojik oluşumlar ayrı ayrı tanımlanarak cerrahi planlama için optimize edilir. Yarı otomatik segmentasyon yazılımları sayesinde klinisyenlerin iş yükü azaltılmakta, derin öğrenme algoritmaları ile otomatik segmentasyonun doğruluğu artırılmaktadır (Park & Choi, 2021).

3.3. Gürültü Azaltma ve Artefakt Düzeltme

CBCT verilerinde sık görülen artefaktlar (ışın sertleşmesi, hareket kaynaklı çizgiler, aliasing vb.) görüntü kalitesini bozarak üretim sürecine olumsuz etki edebilir. Bu nedenle veri işleme aşamasında filtreleme yöntemleri ve rekonstrüksiyon algoritmaları kullanılarak gürültü azaltılır. Ayrıca yapay zekâ tabanlı gürültü düzeltme yazılımlarının da klinik doğruluğu artırdığı bildirilmektedir (Joda et al., 2018).

3.4. Yüzey Modellemesi ve Mesh Optimizasyonu

Görüntü işleme sürecinde oluşturulan 3D modellerin yüzeylerinde pürüzler, boşluklar veya hatalı poligonlar olabilir. Bu nedenle mesh düzeltme ve optimizasyon işlemleri yapılır. Mesh simplification algoritmaları ile dosya boyutu küçültülürken, smoothing teknikleri ile yüzey pürüzsüz hale getirilir. Bu işlemler, cerrahi kılavuzların ve protezlerin daha uyumlu üretilmesini sağlar (van Noort, 2012).

3.5. Veri Doğrulama ve Kalite Kontrol

İşlenen verilerin klinik olarak kullanılmadan önce doğrulanması gerekir. Özellikle implant planlamalarında, sinir kanalı, maksiller sinüs ve alveoler kret gibi kritik anatomik bölgelerin doğru şekilde modellenip modellenmediği mutlaka kontrol edilmelidir. Bu aşamada çapraz doğrulama (CBCT – intraoral tarama verilerinin birleştirilmesi) sık kullanılan yöntemlerden biridir (Mangano et al., 2020).

4. Bilgisayar Destekli Tasarım ve Üretim (CAD/CAM) Uygulamaları

4.1. CAD/CAM Teknolojilerinin Temeli

Dijital radyolojiden elde edilen verilerin STL formatına dönüştürülmesiyle başlayan süreç, bilgisayar destekli tasarım (CAD) ve bilgisayar destekli üretim (CAM) yazılımları aracılığıyla hasta-özel uygulamalara aktarılmaktadır. CAD, hekime üç boyutlu model üzerinde sanal planlama yapma imkânı verirken, CAM bu planların fiziksel olarak üretilmesini sağlamaktadır (Mangano et al., 2018). Böylece, sanal dünyada yapılan implant planlaması doğrudan cerrahi aşamaya taşınabilmektedir.

4.2. Cerrahi Kılavuzların Hazırlanması

CAD/CAM uygulamalarının en yaygın kullanımlarından biri, **cerrahi kılavuzların** üretimidir. Kılavuzlar, implantın istenilen açı, derinlik ve konumda yerleştirilmesine olanak tanır. Bu kılavuzların doğruluğu, cerrahın öngörülen planı ile operasyon sırasında gerçekleştirilen uygulama arasındaki farkı minimize eder (Vercruyssen et al., 2015).

Zhao ve arkadaşlarının (2024) sistematik derlemesinde, statik bilgisayar destekli implant cerrahisinin, serbest el yerleştirmeye kıyasla daha yüksek doğruluk sağladığı rapor edilmiştir. Ancak bu doğruluğun segmentasyon kalitesi, yazılımın doğruluğu ve 3D baskının hassasiyetine bağlı olduğu vurgulanmaktadır.

4.3. Protez Tasarımı ve Üretimi

CAD/CAM teknolojileri yalnızca cerrahi kılavuzlarla sınırlı değildir. Aynı zamanda **protetik rehabilitasyonun** da temelini oluşturur. Dijital ölçülerden elde edilen modeller kullanılarak implant üstü protezler, kronlar ve köprüler üretilmektedir (Joda & Brägger, 2018). Bu süreç, geleneksel yöntemlere kıyasla zamandan tasarruf sağlamanın yanı sıra, hasta memnuniyetini artırmakta ve protetik başarısızlık risklerini azaltmaktadır.

4.4. Eğitim ve Simülasyon

CAD ortamında elde edilen modeller, yalnızca tedaviye değil, aynı zamanda eğitim ve araştırma süreçlerine de hizmet etmektedir. Dental öğrenciler ve asistanlar, sanal ortamda planlanan cerrahi senaryoları uygulayarak becerilerini geliştirebilmekte ve olası komplikasyonları öngörebilmektedir (Murbay et al., 2020).

4.5. Avantajlar ve Sınırlılıklar

CAD/CAM uygulamaları, tedavi planlamasının öngörülebilirliğini artırsa da maliyet, öğrenme eğrisi ve yazılım uyumsuzluğu gibi sınırlılıklara sahiptir. Ayrıca, bazı çalışmalarda kılavuz kullanımıyla birlikte cerrahi sürenin uzadığı, ancak toplam klinik etkinliğin arttığı rapor edilmiştir (Jung et al., 2009).

5. 3D Baskı Teknolojileri ve Diş Hekimliğinde Kullanımları

5.1. 3D Baskının Temel İlkeleri

Üç boyutlu (3D) baskı, dijital ortamda tasarlanan bir modelin katmanlı üretim tekniğiyle fiziksel bir nesneye dönüştürülmesini ifade eder. Bu teknoloji, dental alanda kişiye özel cerrahi kılavuzlar, modeller, splintler ve protezlerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Javaid & Haleem, 2019). Özellikle dijital radyolojiden elde edilen STL verilerinin doğrudan baskıya aktarılabilmesi, hasta-özel çözümler geliştirmede devrimsel bir adım olmuştur.

5.2. Kullanılan 3D Baskı Teknolojileri

Diş hekimliğinde kullanılan 3D baskı teknolojileri, baskı kalitesi, hız, maliyet ve materyal çeşitliliği açısından farklılık göstermektedir. Günümüzde en çok kullanılan yöntemler **Stereolitografi (SLA)**, **Fused Deposition Modeling (FDM)**, **Selective Laser Sintering (SLS)** ve **Digital Light Processing (DLP)**'dir. Ayrıca son yıllarda **PolyJet Printing** ve **MultiJet Fusion** gibi yeni nesil yöntemler de klinik uygulamalarda yer bulmaya başlamıştır (Revilla-León & Özcan, 2019).

5.2.1. Stereolitografi (SLA)

SLA, ultraviyole (UV) ışıkla sıvı reçinenin katılaştırılması prensibine dayanır. Bu teknoloji, **yüksek çözünürlükte ve detaylı baskılar** üretme kapasitesi nedeniyle özellikle **cerrahi kılavuzlar** ve **protetik modeller** için tercih edilmektedir. SLA baskılar, 25–100 mikron katman kalınlığı ile oldukça hassas sonuçlar verebilmektedir (Tahmaseb et al., 2014). Bununla birlikte, kullanılan fotopolimer reçinelerin biyouyumluluğu ve mekanik dayanıklılığı sınırlı olabilmektedir.

5.2.2. Fused Deposition Modeling (FDM)

FDM yöntemi, eritilmiş termoplastik filamentin katman katman serilmesi ile model üretimini sağlar. **Düşük maliyetli** ve **erişilebilir** olması nedeniyle eğitim modelleri, çalışma cast'leri ve prototipler için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak baskı hassasiyetinin düşük olması ve yüzey pürüzlülüğünün yüksekliği, cerrahi kılavuz üretiminde kullanımını kısıtlamaktadır (Javaid & Haleem, 2019).

5.2.3. Selective Laser Sintering (SLS)

SLS, lazer enerjisi ile polimer, seramik veya metal tozlarının sinterlenmesi esasına dayanır. **Dayanıklı ve fonksiyonel parçalar** üretilebilmesi en büyük avantajıdır. Özellikle metal SLS teknolojisi, titanyum alaşımlarından üretilen implant parçaları ve kişiye özel implant üstü bağlantı elemanlarının hazırlanmasında kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yüksek maliyet ve uzun baskı süreleri sınırlayıcı faktörler arasında yer almaktadır (Torres et al., 2020).

5.2.4. Digital Light Processing (DLP)

DLP, SLA'ya benzer şekilde sıvı reçineyi ışıqla polimerize eder; ancak bu işlemde **dijital projektör ışığı** kullanılır. SLA'ya kıyasla daha hızlı baskı yapabilmesi ve yüksek hassasiyet sağlaması nedeniyle son yıllarda dental alanda önem kazanmıştır. DLP, özellikle **geçici restorasyonların** ve **şeffaf ortodontik plakların** üretiminde kullanılmaktadır (Mangano et al., 2020).

5.2.5. PolyJet Printing

PolyJet teknolojisi, mürekkep püskürtmeye benzer şekilde sıvı fotopolimer damlacıklarının tabaka halinde püskürtülmesi ve UV ışığıyla sertleştirilmesi prensibine dayanır. Bu yöntemle farklı materyaller aynı anda kullanılabilir, bu da **çok malzemeli ve çok renkli modeller** üretilmesini mümkün kılar. Özellikle anatomik eğitim modellerinde ve cerrahi simülasyonlarda gerçekçi doku benzetimi sağladığı için tercih edilmektedir (Joda et al., 2019).

5.2.6. MultiJet Fusion (MJF)

MJF, HP tarafından geliştirilen yeni bir teknoloji olup toz partiküllerinin seçici olarak bağlanmasını ve ardından termal enerji ile birleştirilmesini sağlar. SLS'ye kıyasla daha hızlı üretim yapabilmesi ve yüksek dayanıklılık sunması avantajlıdır. Dental alanda henüz sınırlı uygulama alanı bulmuş olsa da, özellikle **dayanıklı cerrahi kılavuzlar** ve **laboratuvar aparatları** üretiminde gelecekte yaygın kullanılması beklenmektedir (Revilla-León & Özcan, 2019).

6. Yapay Zekâ ve Otomasyonun Rolü

Dijital radyolojiden 3D baskıya uzanan süreçte elde edilen veriler, yalnızca görüntüleme ve modelleme amaçlı değil, aynı zamanda tanısal doğruluk, öngörücü analiz ve klinik karar desteği için de kullanılmaktadır. Yapay zekâ (YZ) algoritmaları, büyük hacimli radyolojik verilerin işlenmesinde insan gözünün ayırt edemeyeceği ayrıntıları yakalayabilmekte ve klinisyenlere daha güvenilir sonuçlar sunmaktadır (Park & Choi, 2021).

6.1. Yapay Zekânın Radyolojide Kullanım Alanları

YZ, özellikle konvolüsyonel sinir ağları (CNN) ve derin öğrenme algoritmaları ile diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CBCT ve panoramik radyograflardan elde edilen görüntüler üzerinde:

- Lezyon tespiti (kist, tümör, periapikal lezyon),
- Periodontal kemik kaybı analizi,
- Kanal morfolojisinin otomatik tanımlanması,
- Dental implant bölgelerinin ön değerlendirmesi gibi işlemlerde yüksek doğruluk oranları elde edilmiştir (Schwendicke et al., 2020).

6.2. Veri Analitiği ile Klinik Karar Desteği

Büyük veri analitiği sayesinde klinisyenler, yalnızca tek bir hastanın verilerini değil, binlerce benzer vakayı aynı anda değerlendirebilir. Böylece kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri oluşturmak mümkün hale gelmektedir. Örneğin, belirli yaş aralıklarındaki hastalarda implant başarısızlık oranlarının analiz edilmesi, hangi protez tasarımlarının uzun vadede daha stabil olduğunu ortaya koyabilir (Mangano et al., 2020).

6.3. Artefakt Azaltma ve Görüntü Kalitesi İyileştirme

CBCT görüntülerinde sık karşılaşılan ışın sertleşmesi, hareket kaynaklı çizgiler ve gürültü gibi artefaktlar, yapay zekâ algoritmalarıyla etkin biçimde azaltılabilmektedir. Özellikle generative adversarial networks (GANs) tabanlı yaklaşımlar, düşük doz radyasyonla elde edilen görüntülerin kalitesini artırarak hem hasta güvenliği hem de görüntüleme verimliliği açısından avantaj sağlamaktadır (Joda et al., 2018).

6.4. Yapay Zekâ ile 3D Modelleme Süreci

YZ, yalnızca görüntü analizi değil aynı zamanda otomatik segmentasyon ve 3D model oluşturma süreçlerinde de kritik bir rol üstlenmektedir. Gelişmiş algoritmalar, mandibula, maksilla, sinüs ve sinir kanalı gibi anatomik yapıları otomatik olarak ayırarak STL formatında 3D baskıya hazır hale getirebilir. Bu, hem zaman kazandırmakta hem de insan kaynaklı hataları azaltmaktadır (Vercruyssen et al., 2015).

6.5. Klinik Eğitim ve Yapay Zekâ

YZ tabanlı simülasyon programları, öğrencilere sanallaştırılmış radyolojik vakalar üzerinden tanı koyma ve tedavi planlama deneyimi sunmaktadır. Böylece gerçek hasta üzerindeki öğrenme eğrisi kısaltmakta ve daha güvenli bir klinik

eğitim sağlanmaktadır. Ayrıca, sanal hasta modelleri, farklı patolojik senaryoların tekrar tekrar denenmesine olanak verir (Wang et al., 2020).

6.6. Zorluklar ve Etik Sorunlar

Her ne kadar YZ sistemleri klinik süreçlerde faydalı olsa da, etik ve yasal boyutlar henüz tam anlamıyla netlik kazanmamıştır. Özellikle:

- Veri güvenliği ve hasta mahremiyeti,
- Algoritmik önyargılar,
- Klinik kararların yalnızca yazılımlara bırakılması gibi riskler tartışılmaktadır (Topol, 2019). YZ'nin diş hekimliği alanında standart bir klinik araç olarak kabul edilmesi için uluslararası yönergelerin geliştirilmesi ve çok merkezli validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

6.7. Gelecek Perspektifleri

YZ'nin gelecekte yalnızca tanı koymakla kalmayıp, öngörücü bakım (predictive care) süreçlerinde de etkin rol oynaması beklenmektedir. Örneğin, implant başarısızlıklarını önceden tahmin eden yazılımlar, kemik yoğunluğu ve hasta alışkanlıklarını analiz ederek tedavi planlarını daha kişiselleştirilmiş hale getirecektir. Ayrıca, biyobaskı (bioprinting) ile birlikte kullanıldığında, YZ algoritmalarının kişiye özel implantların tasarımını ve üretimini yönlendireceği öngörülmektedir (Li et al., 2022).

7. Klinik Uygulamalarda Dijital Planlama ve 3D Baskının Entegrasyonu

Dijital radyolojiden 3D baskıya geçiş, yalnızca mevcut klinik uygulamaları dönüştürmekle kalmayıp, aynı zamanda geleceğin diş hekimliği pratiğini de yeniden şekillendirmektedir. Teknolojik gelişmelerin hızla ilerlemesi, tanıdan tedaviye kadar olan tüm süreçlerin daha bireyselleştirilmiş, hızlı ve güvenilir hale gelmesini sağlamaktadır.

7.1. Kişiselleştirilmiş Tıp ve Hasta Odaklı Yaklaşım

Klinik uygulamalarda en önemli dönüşümlerden biri, kişiselleştirilmiş tedavi planlamasıdır. 3D baskı ile elde edilen hasta spesifik modeller, protez ve cerrahi kılavuzların bireysel anatomik özelliklere göre üretilmesini mümkün kılmaktadır. Yapay zekâ destekli algoritmalar, büyük hasta verilerini analiz ederek, tedavi sonuçlarını öngörmekte ve en uygun planı seçmede klinisyenlere yardımcı olmaktadır (Mangano et al., 2020). Bu yaklaşım, hem tedavi başarısını artırmakta hem de hasta memnuniyetini yükseltmektedir.

7.2. Robotik ve Otonom Sistemler

Gelecekte diş hekimliği uygulamalarında robotik sistemlerin daha yaygın bir şekilde kullanılması beklenmektedir. Statik ve dinamik bilgisayar destekli implant cerrahisinin (CAIS) yanı sıra, robot destekli implant yerleştirme teknolojileri klinik doğruluğu artırmaktadır (Li et al., 2022). Bu sistemlerin yapay zekâ ile entegre edilmesi, otonom cerrahi uygulamaların önünü açabilecektir.

7.3. Biyobaskı ve Rejeneratif Tedaviler

3D baskının gelişmiş bir versiyonu olan biyobaskı (bioprinting), hücre ve biyomateryal kullanılarak canlı dokuların üretilmesini mümkün kılmaktadır. Bu teknolojinin ağız, diş ve çene cerrahisinde kemik rejenerasyonu, periodontal doku yenilenmesi ve hatta organ benzeri yapılar üretiminde kullanılabileceği öngörülmektedir (Gao et al., 2021). Gelecekte biyobaskı ile kişiye özel kemik greftleri ve implant yüzeyleri tasarlanabilecektir.

7.4. Klinik Eğitimde Dijitalleşme

Dijital radyoloji ve 3D baskı, diş hekimliği eğitiminde de yeni ufuklar açmaktadır. Sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) tabanlı eğitim platformları, öğrencilerin sanallaştırılmış anatomik modeller üzerinde çalışmasına olanak tanımaktadır (Wang et al., 2020). Bu sayede eğitim süresi kısaltmakta, daha fazla vaka çeşitliliği ile karşılaşmakta ve öğrenciler hasta güvenliği açısından risk oluşturmadan pratik yapabilmektedir.

7.5. Klinik Uygulamalarda Zorluklar ve Standardizasyon

Dijital radyoloji ve 3D baskı teknolojilerinin ağız, diş ve çene radyolojisi ile cerrahi uygulamalara entegrasyonu büyük bir potansiyel taşımaktadır. Ancak bu süreç, yalnızca teknolojik ilerlemelerle değil aynı zamanda uygulama alanındaki zorluklar ve standardizasyon eksiklikleri ile de şekillenmektedir.

7.5.1. Maliyet ve Erişilebilirlik

Dijital sistemlerin kullanımı hâlen birçok klinik için yüksek maliyetli bir süreçtir. Özellikle yüksek çözünürlüklü CBCT cihazları, hassas intraoral tarayıcılar ve medikal sınıf 3D yazıcıların başlangıç maliyetleri kliniklerin yatırım yapmasını güçleştirmektedir. Ayrıca, sarf malzemeleri ve biyouyumlu baskı materyalleri de ek maliyet oluşturmaktadır (Mangano et al., 2020). Bu nedenle, teknolojinin yaygınlaşabilmesi için daha düşük maliyetli alternatiflerin geliştirilmesi ve eğitim kurumlarının bu alanda öncülük etmesi önemlidir.

7.5.2. Eğitim ve Teknik Yeterlilik

Yeni teknolojilerin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için klinisyenlerin eğitim düzeyi ve teknik becerileri kritik bir rol oynamaktadır. Ancak literatürde, özellikle implant cerrahisinde kullanılan bilgisayar destekli sistemlerin yanlış kullanımının komplikasyon oranlarını artırabileceği belirtilmiştir (Joda & Gallucci, 2018). Bu bağlamda, sürekli mesleki eğitim programlarının standardize edilmesi ve teknolojilerin kullanıcı dostu arayüzlerle desteklenmesi önem arz etmektedir.

7.5.3. Veri Standardizasyonu ve Uyumluluk

Farklı üreticiler tarafından geliştirilen yazılım ve donanımların birbiriyle tam uyumlu olmaması, klinik süreçlerde ciddi sorunlar yaratabilmektedir. Örneğin, bir yazılımdan elde edilen DICOM verilerinin başka bir yazılımda doğru bir şekilde işlenememesi, tedavi planlamasında zaman kaybına yol açabilmektedir (Vercruyssen et al., 2015). Bu durum, veri standardizasyonu ve ortak yazılım protokollerinin önemini vurgulamaktadır.

7.5.4. Klinik Protokol Eksiklikleri

Dijital radyoloji ve 3D baskının diş hekimliği pratiğinde kullanımına dair evrensel klinik kılavuzlar henüz geliştirilmemiştir. Özellikle implant cerrahisinde statik ve dinamik rehberlerin hangi hasta gruplarında daha uygun olduğu veya hangi ölçüm toleranslarının kabul edilebilir olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (Li et al., 2022). Bu durum, klinik sonuçların merkezler arasında farklılık göstermesine neden olmaktadır.

7.5.5. Yasal ve Etik Boyutlar

Kişiselleştirilmiş üretim süreçleri beraberinde etik ve yasal sorumluluklar da getirmektedir. Örneğin, kişiye özel üretilmiş bir cerrahi rehberin başarısızlığı durumunda, sorumluluğun klinisyende mi yoksa üretici firmada mı olacağı tartışmalıdır. Ayrıca, hasta verilerinin dijital ortamda saklanması ve işlenmesi kişisel veri güvenliği açısından riskler barındırmaktadır (Topol, 2019). Bu nedenle hem ulusal hem de uluslararası düzenleyici kurumların bu alanda daha net çerçeveler belirlemesi gerekmektedir.

7.5.6. Uzun Dönemli Klinik Verilerin Eksikliği

Dijital ve 3D baskı tabanlı yöntemlerin büyük çoğunluğu son on yıl içerisinde geliştiği için, uzun dönem klinik sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır. Özellikle biyobaskı ile üretilen materyallerin biyoyumluluğu, dayanıklılığı ve fonksiyonel

başarısı hakkında uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Gao et al., 2021).

8. Gelecek Perspektifleri ve Yenilikçi Yaklaşımlar

8.1. Kişiselleştirilmiş Tıp ve Hasta Özelinde Tasarım

Dijital radyoloji ve 3D baskı teknolojilerinin en önemli avantajlarından biri, **kişiye özel tedavi** konseptini desteklemesidir. Gelecekte, her bireyin anatomik yapısı üç boyutlu olarak analiz edilecek ve implant, protez ya da cerrahi kılavuzlar bireysel farklılıklar gözetilerek tasarlanacaktır (Joda & Gallucci, 2019). Böylece komplikasyon oranları azalacak, tedavi süreleri kısılacak ve hasta memnuniyeti artacaktır.

8.2. Biyobaskı ve Rejeneratif Yaklaşımlar

3D baskının gelişmiş formlarından biri olan **biyobaskı**, canlı hücreler ve biyomateriyaller kullanarak doku ve organ benzeri yapılar üretmeyi amaçlamaktadır. Ağız, diş ve çene radyolojisi özelinde biyobaskı; kemik defektlerinin onarımı, periodonsiyum rejenerasyonu ve implant çevresi yumuşak doku desteği için umut vaat etmektedir (Li et al., 2022). Yakın gelecekte, hastadan alınan kök hücrelerin biyomürekkep ile birleştirilmesi sayesinde otolog kemik greftlerinin üretilmesi mümkün olacaktır.

8.3. Sanal Gerçeklik (VR) ve Artırılmış Gerçeklik (AR)

Cerrahi planlama ve eğitim alanında VR ve AR teknolojilerinin kullanımının giderek artacağı öngörülmektedir. VR tabanlı simülasyonlar, cerrahların karmaşık operasyonları risksiz ortamda denemelerine olanak sağlarken, AR uygulamaları ameliyat sırasında hastanın anatomisinin gerçek zamanlı olarak görüntülenmesini mümkün kılmaktadır (Wang et al., 2020). Bu entegrasyon, hem cerrahi doğruluğu artıracak hem de eğitim süreçlerini daha verimli hale getirecektir.

8.4. Yapay Zekâ ile Gerçek Zamanlı Destek

Gelecekte YZ, yalnızca görüntü yorumlamada değil, aynı zamanda operasyon sırasında cerraha **gerçek zamanlı öneriler** sunan bir asistana dönüşecektir. Örneğin, implant yuvası hazırlanırken kemik yoğunluğunu analiz ederek anlık uyarılar vermesi, cerrahi komplikasyonları en aza indirebilir (Park & Choi, 2021).

8.5. Sürdürülebilirlik ve Ekonomik Boyut

3D baskı ve dijital planlama sistemleri, malzeme israfını azaltarak **daha sürdürülebilir bir sağlık hizmeti** sunmaktadır. Bununla birlikte, teknolojinin

yaygınlaşması ile birlikte donanım ve yazılım maliyetlerinin düşeceği, böylece küçük kliniklerde de kullanımın yaygınlaşacağı öngörülmektedir (van Noort, 2012).

9. Sonuç ve Genel Değerlendirme

Dijital radyoloji ve 3D baskı teknolojileri, ağız, diş ve çene radyolojisi alanında **teşhis, tedavi planlaması ve uygulama** süreçlerini köklü biçimde dönüştürmektedir. Bu dönüşüm, yalnızca klinik uygulamalarda değil, aynı zamanda eğitim, araştırma ve hasta-odaklı hizmet modellerinde de önemli etkiler yaratmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (CBCT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve intraoral tarayıcılarla elde edilen veriler, CAD/CAM tabanlı yazılımlar aracılığıyla işlenmekte ve cerrahi kılavuzlardan kişiselleştirilmiş protezlere kadar uzanan geniş bir yelpazede kullanılmaktadır (Vercruyssen et al., 2015; Joda et al., 2018). Bu sayede tedavi süreçleri daha **öngörülebilir, hızlı ve hassas** hale gelmiştir.

Özellikle implantoloji ve ortognatik cerrahi alanlarında, dijital planlama ve 3D baskı teknolojileri sayesinde cerrahlar, operasyon öncesi daha doğru stratejiler geliştirebilmekte ve operasyon sırasında hata payı önemli ölçüde azalmaktadır (Mangano et al., 2020). Bunun yanı sıra, protetik tedavilerde üretim süresinin kısalması ve hasta konforunun artması, dijital dönüşümün klinik pratiğe olan katkılarını net biçimde ortaya koymaktadır.

Geleceğe bakıldığında, **biyobaskı, yapay zekâ destekli planlama, sanal/artırılmış gerçeklik uygulamaları ve hasta özelinde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları** gibi gelişmelerin alana yön vereceği açıktır (Li et al., 2022; Wang et al., 2020). Bu yenilikler, yalnızca teknik kapasiteyi artırmakla kalmayacak, aynı zamanda hasta güvenliği, tedavi başarısı ve sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği açısından da yeni standartlar belirleyecektir.

Sonuç olarak, dijital radyolojiden 3D baskıya uzanan bu üretim süreci, diş hekimliği pratiğini geleceğe taşıyan en önemli dinamiklerden biridir. Ağız, diş ve çene radyolojisi uzmanlarının bu teknolojilere hâkim olması, hem akademik hem de klinik düzeyde rekabet avantajı sağlayacaktır. Teknolojinin hızla geliştiği bu dönemde, **multidisipliner iş birlikleri, sürekli eğitim ve araştırma yatırımları** bu dönüşümün başarıyla yönetilmesi için temel unsurlar olacaktır.

Kaynakça

- Al Mortadi, N., Jones, Q., Eggbeer, D., Lewis, J., & Williams, R. J. (2012). Fabrication of surgical templates for orthognathic surgery using CAD/CAM technology. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(1), 90–92. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.11.002>
- Al-Riyami, S., Moles, D. R., & Cunningham, S. J. (2021). Orthognathic training using 3D printed models: The learner perspective. *Journal of Oral Rehabilitation*, 48(6), 673–682. <https://doi.org/10.1111/joor.13157>
- Bibb, R., Eggbeer, D., & Williams, R. (2015). Rapid manufacture of removable partial denture frameworks. *Clinical Anatomy*, 28(7), 870–878. <https://doi.org/10.1002/ca.22598>
- Block, M. S., Emery, R. W., Lank, K., & Ryan, J. (2017). Implant placement accuracy using dynamic navigation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(4), 715–723. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.10.012>
- Bruynseels, K., Santoni de Sio, F., & van den Hoven, J. (2018). Digital twins in health care: Ethical implications of an emerging engineering paradigm. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 21(4), 447–453. <https://doi.org/10.1007/s11019-018-9825-1>
- Chen, H., Chen, Y., Gao, G., & Cui, X. (2025). Advances of 3D bioprinting for periodontal tissue regeneration. *iScience*, 26(3), 109876. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.109876>
- Dawood, A., Marti Marti, B., Sauret-Jackson, V., & Darwood, A. (2015). 3D printing in dentistry. *British Dental Journal*, 219(11), 521–529. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.914>
- Dörfler, J., Gehrke, P., Fischer, C., & Beuer, F. (2021). Artificial intelligence in implant dentistry. *Journal of Dentistry*, 104, 103438. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103438>
- Elattar, M., Elmongy, H., & Mahmoud, A. (2021). Deep learning for medical image segmentation: Dental CBCT focus. *Computers in Biology and Medicine*, 134, 104552. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104552>
- European Society of Radiology (2019). What the radiologist should know about artificial intelligence. *Insights into Imaging*, 10, 44. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0792-2>
- Gao, G., Schilling, A. F., Hubbell, K., Yonezawa, T., Truong, D., Hong, Y., Dai, G., & Cui, X. (2021). Biofabrication for bone tissue engineering: A review. *Biomaterials*, 266, 120377. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120377>

- Gerke, S., Minssen, T., & Cohen, G. (2020). Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. *JAMA*, 323(6), 509–510. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1010>
- Jacobs, R., & Quirynen, M. (2014). Dental cone beam computed tomography: Justification for use in planning oral implant placement. *Clinical Oral Implants Research*, 25(9), 946–948. <https://doi.org/10.1111/clr.12333>
- Joda, T., & Brägger, U. (2016). Digital workflows for implant dentistry. *Clinical Oral Implants Research*, 27(11), 1243–1251. <https://doi.org/10.1111/clr.12714>
- Joda, T., & Ferrari, M. (2017). The clinical reality of digital dental workflows. *Journal of Oral Rehabilitation*, 44(7), 517–520. <https://doi.org/10.1111/joor.12478>
- Joda, T., & Gallucci, G. O. (2015). The virtual patient in dental medicine. *Clinical Oral Implants Research*, 26(6), 725–730. <https://doi.org/10.1111/clr.12440>
- Joda, T., & Gallucci, G. O. (2018). The virtual patient in dental medicine: A tool for clinical decision-making. *Clinical Oral Implants Research*, 29(Suppl 16), 240–248. <https://doi.org/10.1111/clr.13308>
- Lee, J., Kim, D., & Jeong, H. (2021). Automatic segmentation in CBCT for maxillofacial surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2741. <https://doi.org/10.3390/jcm10122741>
- Li, J., et al. (2021). Artificial intelligence in oral implantology: A pilot study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 23(5), 789–797. <https://doi.org/10.1111/cid.12993>
- Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B. E., Setio, A. A., Ciompi, F., Ghafoorian, M., ... & van Ginneken, B. (2017). A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*, 42, 60–88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>
- Martelli, N., Serrano, C., van den Brink, H., Pineau, J., Prognon, P., Borget, I., & El Batti, S. (2019). Advantages and disadvantages of 3D printing in surgery: A systematic review. *Journal of Personalized Medicine*, 9(3), 24. <https://doi.org/10.3390/jpm9030024>
- Mazzoli, A. (2013). Selective laser sintering in biomedical engineering. *Journal of Dental Research*, 92(7), 583–591. <https://doi.org/10.1177/0022034513488114>
- Murphy, S. V., & Atala, A. (2014). 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, 32(8), 773–785. <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>
- Nair, R. G., et al. (2021). Open-source software in clinical dentistry: 3D Slicer as a case study. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 122(2), 100134. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.100134>

- Piedra-Cascón, W., Krishnamurthy, V. R., Att, W., & Revilla-León, M. (2020). 3D printing in implant education: An evidence-based review. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 124(5), 740–753. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.05.029>
- Revilla-León, M., & Özcan, M. (2019). Additive manufacturing technologies used for processing polymers: Current status and future perspectives in prosthodontics. *Dental Materials*, 35(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.03.001>
- Revilla-León, M., & Özcan, M. (2020). 3D printing technologies for prosthodontic applications. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(7), 641–649. <https://doi.org/10.1111/joor.12974>
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)* (pp. 234–241). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
- Schwendicke, F., Krois, J., & Gomez, J. (2020). Artificial intelligence in dentistry: Chances and challenges. *Journal of Dental Research*, 99(7), 769–774. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0707-8>
- Tahmaseb, A., Wu, V., Wismeijer, D., Coucke, W., & Derksen, W. (2018). The accuracy of static computer-aided implant surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29(Suppl 16), 416–435. <https://doi.org/10.1111/clr.13346>
- Topol, E. (2019). *Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again*. Basic Books. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0474-7>
- Tuzoff, D. V., et al. (2019). Deep learning for radiographic anatomy landmark detection. *Journal of Dentistry*, 89, 103166. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.06.013>
- Ventola, C. L. (2014). Medical applications for 3D printing: Current and projected uses. *P&T*, 39(10), 704–711. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697/>
- Vercruyssen, M., Jacobs, R., Van Assche, N., van Steenberghe, D., & Quirynen, M. (2015). Computer-supported implant planning and guided surgery: A narrative review. *Clinical Oral Implants Research*, 26(Suppl 11), 69–76. <https://doi.org/10.1111/clr.12638>
- Zhang, Y., et al. (2021). Interdisciplinary treatment planning with CAD/CAM software. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 126(1), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.05.004>
- van Noort, R. (2012). The future of dental devices is digital. *Dental Materials*, 28(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.10.014>

4. Bölüm

Konjenital Rubella Enfeksiyonu

Fikriye KARANFİL YAMAN ¹

Özet

Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu (KKE), gebelik sırasında anne adayının rubella virüsü ile enfekte olması sonucu fetüste ortaya çıkan ve hafif asemptomatik enfeksiyondan ciddi yapısal anomalilere kadar değişebilen bir tabloyu ifade eder. Rubella enfeksiyonu gebelik dışındaki dönemde genellikle hafif seyrederken, intrauterin maruziyet özellikle ilk trimesterde ciddi konjenital malformasyon riskini artırır; bu malformasyonlar arasında sensörinöral işitme kaybı, konjenital kalp anomalileri ve oküler bozukluklar ön plandadır. KKE terimi, anne karnında virüse maruz kalan tüm fetüs sonuçlarını kapsarken, konjenital kızamıkçık sendromu (KKS), klasik malformasyonlarla karakterize alt grubunu ifade eder.

Virüs, maternal viremi sırasında plasentayı geçerek fetal dolaşıma ulaşır; hücre çoğalmasını baskılama ve doğrudan sitopatik etkiler yoluyla organlara özgü hasarlara neden olur. Enfeksiyonun gestasyonel zamanı, klinik bulguların türü ve şiddeti üzerinde belirleyicidir; erken gebelikte maruziyet en yüksek riskle ilişkilidir. Fetal humoral ve hücrel bağışıklık yanıtları etkilenebilir, bazı durumlarda virüs doğum sonrası dönemde de persistans gösterebilir ve immün tolerans gelişebilir. KKS'li bireylerde ilerleyen yaşlarda otoimmün hastalık riski artabilir.

Tanı genellikle IgM ve IgG antikorlarının saptanmasına dayalı serolojik testlerle konur; prenatal tanıda PCR yöntemi etkili bir araçtır. Etkili bir intrauterin tedavi bulunmamakta olup yönetim, gebelik danışmanlığı, izlem ve önleyici bağışıklama odaklıdır. Gebelik öncesi aşılanmanın yaygın uygulanması, KKS insidansını dünya genelinde önemli ölçüde azaltmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu, Rubella , Prenatal tanı , Bağışıklama / Aşı , ultrason bulguları

¹ Uzm. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı-Perinatoloji Kliniği Orcid: 0000-0003-2773-7267

Giriş

Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu (KKE), gebelik sırasında anne adayının rubella virüsü ile enfekte olması sonucu fetüste gelişen bir klinik tablodur. Rubella enfeksiyonu gebelik dışındaki dönemlerde genellikle hafif seyirli ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık iken, intrauterin dönemde fetus için ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Özellikle ilk trimesterde geçirilen enfeksiyonlar, yapısal anomaliler ve kalıcı sekel riskini belirgin şekilde artırmaktadır.

Terminoloji

Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu ve sendromu sıklıkla birbirinin yerine kullanılmakla birlikte, tanımlar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır:

- **Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu (KKE):** Anne karnında rubella virüsüne maruz kalan fetus veya yenidoğanda görülen tüm sonuçları ifade eder. Bu durum düşük, ölü doğum, asemptomatik enfeksiyon veya doğumsal anomaliler şeklinde ortaya çıkabilir.
- **Konjenital kızamıkçık sendromu (KKS):** KKE'nin bir alt grubunu oluşturur ve özellikle sensörinöral işitme kaybı, konjenital kalp anomalileri, katarakt ve glokom gibi tipik malformasyonlarla karakterizedir.

Epidemiyoloji

Rubella, aşı ile önlenebilen doğumsal malformasyonların önde gelen nedenlerinden biridir. Kızamıkçık enfeksiyonunun epidemiyolojik özellikleri, KKE ve KKS'nin dağılımını da belirlemektedir.

Gelişmiş ülkelerde uzun süredir uygulanan rutin aşılama programları sayesinde KKS oldukça nadir hale gelmiştir ^{1,2}. Tek doz rubella içeren aşı, bireylerin büyük çoğunluğunda ömür boyu bağışıklık sağlamaktadır.

Dünya genelinde ise aşıya erişim giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2012 yılında 132 ülkede (%68) rutin bağışıklama programına dahil edilen rubella aşısı, 2022 yılında 175 ülkeye (%90) ulaşmıştır. Ancak aşılama oranları ülkelerin sosyoekonomik durumuna göre değişiklik göstermektedir: düşük gelirli ülkelerde kapsama oranı %27 iken, yüksek gelirli ülkelerde bu oran %93'e kadar çıkmaktadır ³

Patogenez

Maternal-Fetal Geçiş

Kızamıkçık virüsü, maternal enfeksiyon sonrasında meydana gelen viremi sırasında plasentaya ulaşır ve fetüse geçer. Plasental bariyeri aşan virüs, fetal

dolaşım sistemine yayıldığında, damar yapılarında ve organlarda iskemiye bağlı yapısal hasarlar oluşur ^{4,5}. Fetal enfeksiyon kronik bir seyir izler ve gebelik boyunca devam edebilir; doğum sonrası da bazı durumlarda persiste edebilir.

Gestasyonel Zamanlama ve Klinik Etkiler

Fetüse bulaşma riski, maternal enfeksiyonun gestasyon haftasına bağlı olarak değişir. En yüksek risk, gebeliğin ilk 10 haftasında görülür. Erken gebelik döneminde (8 haftadan önce) meydana gelen enfeksiyonlar genellikle kardiyak ve oküler malformasyonlarla ilişkilidir. 18. haftaya kadar gerçekleşen enfeksiyonlar işitme kaybı riskini artırırken ⁶, 18–20. haftadan sonra enfeksiyon, konjenital anomalilerin ortaya çıkma olasılığını önemli ölçüde azaltır.

Sitopatik Mekanizmalar

Kızamıkçık virüsünün fetusta neden olduğu hasarlar iki ana mekanizma ile açıklanmaktadır:

1. Hücre oğalmasının Baskılanması:

Virüs, enfekte hücrelerde mitotik aktiviteyi inhibe eder. Bu durum, konjenital enfeksiyonlu bebeklerde organ hacimlerinin küçülmesi, embriyonik hücre kültürlerinde mitozun azalması ve bazı viral proteinlerin hücre bölünmesini doğrudan engellemesi ile desteklenmektedir ^{7,8}.

2. Doğrudan Sitopatik Etkiler:

Virüs kaynaklı apoptozis, belirli hücre tiplerinde seçici olarak gerçekleşir ve konjenital kızamıkçık sendromunda organ hasarının lokalize olmasını açıklar ⁹. Bu mekanizma, hücreye özgü viral etkilerin nemiini ortaya koyar ve bazı organların daha fazla etkilenmesine neden olur.

Virüsün Persistansı

Kızamıkçık virüsünün organizmada kalıcılığı, hücresel bağışıklık yanıtındaki defisitler ve viral E1 proteini karşısında gelişen seçici immün tolerans ile açıklanmaktadır ¹⁰. Bu durum, enfeksiyonun doğum sonrası dönemde de bazı dokularda varlığını sürdürebilmesine zemin hazırlar.

İmmün Yanıt

Humoral Yanıt

Gebeliğin erken döneminde (ilk 16–20 hafta), maternal IgG antikorlarının sadece küçük bir kısmı fetüse geçer. Fetusun kendi IgM, IgG ve IgA antikor üretimi gebeliğin 9–11. haftalarında başlar, ancak dolaşımdaki seviyeler düşük kalır. Gebeliğin ortasına doğru IgM baskınlığı ile antikor düzeyleri artarken, doğumda IgG baskın olup çoğunlukla anneden kaynaklanır. Doğuştan kızamıkçık

enfeksiyonu (CRI) olan bebeklerde IgM genellikle en az altı ay, bazen iki yıla kadar saptanabilir ¹¹; IgG ise antijen eliminasyonu sonrasında bile yıllarca yüksek kalabilir ve bazı vakalarda tamamen kaybolabilir.

Doğuştan kızamıkçık enfeksiyonu (CRI) taşıyan çocuklarda, virüse özgü antikor seviyeleri tespit edilemeyecek düzeye düştüğünde, kızamıkçık aşısı uygulansa dahi anlamlı bir antikor yanıtı gözlemlenmez ¹². Bu durum, fetüsün intrauterin dönemde kızamıkçık virüsü ile karşılaşmasının ardından gelişen immün toleransın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Söz konusu immün toleransın mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, virüsün E1 proteinine karşı seçici tolerans veya gebeliğin ilk trimesterinde fetal bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olmasına bağlı olabileceği öne sürülmektedir ¹³.

Hücresel Yanıt

CRI'li bireylerde, özellikle erken gebelik döneminde maruziyet yaşayanlarda, hücre aracılı bağışıklıkta bozukluklar ve kalıcı T hücresi anomalileri bildirilmiştir ¹⁴. Lenfosit kaynaklı sitotoksikite, fitohemaglütinin uyarımlı lenfosit proliferasyonu ve interferon üretimi, enfeksiyona doğum sonrası maruz kalan bireylere kıyasla azalmış durumdadır.

Otoimmünite ile İlişkisi

CRI, tip 1 diyabet ve tiroid hastalıkları riskini artırabilir ¹⁵. CRI'li hastalarda pankreas adacık hücresi ve tiroid antikorlarının prevalansı yüksektir, ancak CRS hastalarında bağışıklık aracılı diyabetle daha yakın ilişkili antikorlar nadiren tespit edilir. Bu bulgular, genetik ve immünolojik faktörlerin CRI sonrası otoimmün hastalık riskinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik Özellikler

Doğuştan kızamıkçık enfeksiyonu (KKH), fetal ölümler, erken doğum ve çeşitli doğuştan anomalilere yol açabilen kronik bir enfeksiyondur. Konjenital kızamıkçık sendromu (CRS), klasik olarak sağırılık, katarakt ve doğuştan kalp hastalıkları ile tanımlansa da ¹⁶, virüs neredeyse tüm fetal organları etkileyebilir. Enfeksiyonun gebelikteki zamanı, klinik bulguların şiddeti ve türü üzerinde belirleyici bir rol oynar; özellikle ilk trimesterde ortaya çıkan enfeksiyonlar en yüksek riskle ilişkilidir ⁶.

Yenidoğan döneminde, birçok bebek başlangıçta asemptomatiktir, ancak zamanla klinik bulgular gelişebilir ¹⁷. Erken belirtiler arasında fetal büyüme kısıtlaması, sensörinöral işitme kaybı, merkezi sinir sistemi anomalileri, doğuştan kalp ve göz hastalıkları yer alır ^{18,19}. Ayrıca peteşi, purpura, trombositopeni, hepatosplenomegali ve diğer geçici yenidoğan bulguları gözlemlenebilir. Bu

bulguların çoğu kendiliğinden düzelir, ancak ciddi anomalilerde mortalite riski artar.

CRS'nin geç dönemdeki belirtileri, işitme kaybı, endokrin bozukluklar (diyabet, tiroid disfonksiyonu, büyüme hormonu eksikliği), geç başlangıçlı göz problemleri (pigmenter retinopati, katarakt, glokom) ve vasküler komplikasyonları kapsar ¹⁵. Ayrıca, ilerleyen yaşlarda panensefalit, bağışıklık sistemi düzensizlikleri ve uzun süreli viral yayılım görülebilir ²⁰. Kızamıkçık virüsü, bazı olgularda lens ve merkezi sinir sisteminde yıllarca kalabilir. Bu tablo, CRS'li bireylerin hem erken dönemde hem de uzun vadede yakından izlenmesini ve uygun yönetim stratejilerinin uygulanmasını gerekli kılmaktadır.

Tanı

Kızamıkçık enfeksiyonunun saptanmasında serolojik yöntemler temel araçlardır ²¹. En yaygın olarak kullanılan testler arasında ELISA ile ölçülen kızamıkçığa özgü IgG ve IgM antikorları yer alır; bu testler hassas, uygulanması kolay ve güvenilirdir. Alternatif olarak immünofloresan antikor testleri de hızlı ve duyarlıdır. Diğer serolojik yöntemler ise pasif hemagglütinasyon, lateks agglütinasyonu, kompleman fiksasyonu ve hemagglütinasyon inhibisyonunu içerir.

Akut enfeksiyonun doğrulanması için en güvenilir yaklaşım, IgG seviyelerinde dört kat artış, spesifik IgM varlığı veya pozitif kültür ile tespit edilmesidir. Serum örnekleri döküntü başlangıcından 7–10 gün içinde alınmalı ve iki ila üç hafta sonra tekrarlanmalıdır. Kızamıkçık virüsü burun, boğaz, kan, idrar veya beyin-omurilik sıvısından izole edilebilir; farinks, döküntü öncesi ve sonrası dönemde en güvenilir örnek kaynağıdır.

Hamilelikte tesadüfi IgM pozitifliği, özellikle temas öyküsü olmayan bireylerde yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Bu durumlarda IgM avidite testi tanıyı doğrulamada yardımcı olur. Bu nedenle bazı sağlık otoriteleri, gebelikte rutin IgM taramasını önermemektedir .

Doğum öncesi tanıda PCR, fetüsün enfeksiyon durumunu belirlemede etkili bir yöntem olarak öne çıkar ²². Ters transkripsiyonlu PCR ile koryonik villöz ve amniyotik sıvı örneklerinde virüs tespit edilebilir; CVS örnekleme, özellikle gebeliğin 10–12. haftalarında, erken tanı için avantaj sağlar ²³. Ultrasonla konjenital malformasyonların saptanması zordur, ancak intrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde rubella dahil konjenital viral enfeksiyonlar değerlendirilmelidir.

TEDAVİ

Akut kızamıkçık enfeksiyonunda tedavi genellikle semptomları hafifletmeye yöneliktir ve ciddi komplikasyonlarda destekleyici önlemler uygulanabilir. Gebelikte enfeksiyon, özellikle ilk 16 hafta içinde, fetus için ciddi riskler taşıdığından danışmanlık ve gebeliğin sonlandırılması düşünülmelidir. Fetüsler için etkili bir intrauterin tedavi bulunmamaktadır ve gebelik sonrası olası geç etkiler konusunda aile bilgilendirilmelidir.

ÖNLEME

Kızamıkçığı önlemenin en etkili yolu gebelik öncesi bağışıklamadır; duyarlı kadınlar aşılmalı ve aşılamadan sonraki 28 gün boyunca gebelikten kaçınılmalıdır ²⁴. Kızamıkçık aşısı, MMR kombinasyonu ile verildiğinde hem bireysel hem de toplum bağışıklığını artırır. Gebelik sırasında kazara aşılama nadiren ciddi fetal etkilere yol açar ve genellikle gebeliğin sonlandırılması önerilmez ²⁵. Doğum öncesi bakımda tüm kadınlarda bağışıklık durumu kontrol edilmelidir. Doğum sonrası dönemde seronegatif annelere taburculuk öncesi MMR aşısı uygulanması bağışıklığı güçlendirir; emzirme bu uygulamayı engellemez ²⁶. Maruziyet sonrası yönetimde, kızamıkçığa duyarlı ve temaslı anneler dikkatle izlenmeli, ilk serolojik örnek maruziyet belirlenir belirlenmez alınmalı ve IgM ile IgG testleri takip edilmelidir. İlgili testler serokonversiyon göstermedikçe 3–6 hafta arayla tekrarlanmalıdır. Ig tedavisi maruziyet sonrası sınırlı etkiye sahiptir ve rutin profilaksi olarak önerilmez ²⁴.

Kaynaklar

1. Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome--the Americas, 2003-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 31 2008;57(43):1176-9.
2. Zimmerman LA, Knapp JK, Antoni S, Grant GB, Reef SE. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2012-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Feb 11 2022;71(6):196-201. doi:10.15585/mmwr.mm7106a2
3. Ou AC, Zimmerman LA, Alexander JP, Jr., Crowcroft NS, O'Connor PM, Knapp JK. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Elimination - Worldwide, 2012-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Feb 29 2024;73(8):162-167. doi:10.15585/mmwr.mm7308a2
4. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology.* Jul 1998;58(1):13-23. doi:10.1002/(sici)1096-9926(199807)58:1<13::Aid-tera5>3.0.Co;2-2
5. Woods WA, Johnson RT, Hostetler DD, Lepow ML, Robbins FC. Immunofluorescent studies on rubella-infected tissue cultures and human tissues. *J Immunol.* Feb 1966;96(2):253-60.
6. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet.* Oct 9 1982;2(8302):781-4. doi:10.1016/s0140-6736(82)92677-0
7. Naeye RL, Blanc W. Pathogenesis of congenital rubella. *Jama.* Dec 20 1965;194(12):1277-83.
8. Rawls WE. Congenital rubella: the significance of virus persistence. *Prog Med Virol.* 1968;10:238-85.
9. Duncan R, Muller J, Lee N, Esmaili A, Nakhasi HL. Rubella virus-induced apoptosis varies among cell lines and is modulated by Bcl-XL and caspase inhibitors. *Virology.* Mar 1 1999;255(1):117-28. doi:10.1006/viro.1998.9562
10. Buimovici-Klein E, Lang PB, Ziring PR, Cooper LZ. Impaired cell-mediated immune response in patients with congenital rubella: correlation with gestational age at time of infection. *Pediatrics.* Nov 1979;64(5):620-6.
11. Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Specific immunoglobulins in infants with the congenital rubella syndrome. *J Hyg (Lond).* Feb 1976;76(1):109-23. doi:10.1017/s0022172400055005
12. Hosking CS, Pyman C, Wilkins B. The nerve deaf child--intrauterine rubella or not? *Arch Dis Child.* May 1983;58(5):327-9. doi:10.1136/ad.58.5.327

13. Meitsch K, Enders G, Wolinsky JS, Faber R, Pustowoit B. The role of rubella-immunoblot and rubella-peptide-EIA for the diagnosis of the congenital rubella syndrome during the prenatal and newborn periods. *J Med Virol.* Apr 1997;51(4):280-3. doi:10.1002/(sici)1096-9071(199704)51:4<280::aid-jmv4>3.0.co;2-1
14. Verder H, Dickmeiss E, Haahr S, et al. Late-onset rubella syndrome: coexistence of immune complex disease and defective cytotoxic effector cell function. *Clin Exp Immunol.* Feb 1986;63(2):367-75.
15. Sever JL, South MA, Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. *Rev Infect Dis.* Mar-Apr 1985;7 Suppl 1:S164-9. doi:10.1093/clinids/7.supplement_1.s164
16. Gregg NM. Congenital defects associated with maternal rubella. *Aust Hosp (Syd).* Nov 1947;14(11):7-9.
17. Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF, et al. Gregg's congenital rubella patients 60 years later. *Med J Aust.* Dec 2-16 2002;177(11-12):664-7. doi:10.5694/j.1326-5377.2002.tb05003.x
18. Toizumi M, Vo HM, Dang DA, Moriuchi H, Yoshida LM. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: A review of our experience in Vietnam. *Vaccine.* Jan 3 2019;37(1):202-209. doi:10.1016/j.vaccine.2018.11.046
19. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet.* Apr 3 2004;363(9415):1127-37. doi:10.1016/s0140-6736(04)15897-2
20. Townsend JJ, Baringer JR, Wolinsky JS, et al. Progressive rubella panencephalitis. Late onset after congenital rubella. *N Engl J Med.* May 8 1975;292(19):990-3. doi:10.1056/nejm197505082921902
21. Best JM, O'Shea S, Tipples G, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy--pitfalls and problems. *Bmj.* Jul 20 2002;325(7356):147-8. doi:10.1136/bmj.325.7356.147
22. Bosma TJ, Corbett KM, O'Shea S, Banatvala JE, Best JM. PCR for detection of rubella virus RNA in clinical samples. *J Clin Microbiol.* May 1995;33(5):1075-9. doi:10.1128/jcm.33.5.1075-1079.1995
23. Tanemura M, Suzumori K, Yagami Y, Katow S. Diagnosis of fetal rubella infection with reverse transcription and nested polymerase chain reaction: a study of 34 cases diagnosed in fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 1996;174(2):578-82. doi:10.1016/s0002-9378(96)70431-3
24. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* Jun 14 2013;62(Rr-04):1-34.

25. ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. *Obstet Gynecol.* Jun 2018;131(6):e214-e217. doi:10.1097/aog.0000000000002662
26. Reef SE, Frey TK, Theall K, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *Jama.* Jan 23-30 2002;287(4):464-72. doi:10.1001/jama.287.4.464

5. Bölüm

Musculus Piriformis'in Anatomisi ve Piriformis Sendromu: Fizyoterapi Bilimi Perspektifinden Genel Bakış ve Literatürün Alıntısasal Bir İncelemesi

Nazlı Gülriiz ÇERİ¹, Gözde ÇÖĞÜRCÜ²

ÖZET

Bu çalışma, musculus piriformis'in anatomisini ve piriformis sendromunu, fizyoterapi bilimi perspektifinden ele alarak kapsamlı bir literatür incelemesi yapmayı amaçlamaktadır. Musculus piriformis, pelvisin gluteal bölgesinde yer alan ve kalça dış rotasyonunu sağlayan önemli bir kastedir. Siyatik sinirin musculus piriformis'in altından (varyasyon olarak farklı bölgelerinden) geçmesi nedeniyle, kasın spazmı veya yapısal anomalileri sinirin sıkışmasına yol açarak piriformis sendromuna sebep olabilir. Bu sendrom, kalça ve bacakta ağrı, hassasiyet, uzun süre otururken artan ağrı ve hareketle kötüleşen semptomlarla karakterizedir ve sıklıkla klasik siyatik ağrısıyla karıştırılabilmektedir.

Literatür taraması, musculus piriformis'in anatomik varyasyonları ve sinirle olan ilişkilerinin piriformis sendromu oluşumunda önemli rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca, tanıda fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, musculus piriformis'e yönelik lokal olarak uygulanan intramüsküler anestezi enjeksiyonunun tanıyı destekleyici olduğu vurgulanmıştır. Tedavi yaklaşımları arasında, kas germe egzersizleri, nöral mobilizasyon teknikleri, kas gevşetici uygulamalar ve derin doku masajları gibi fizyoterapi yöntemleri öne çıkmaktadır. Bu yöntemlerin, kas spazmı ve sinir tahrişini azaltarak ağrıyı hafiflettiği ve fonksiyonel iyileşme sağladığı bildirilmektedir.

Çalışma, piriformis sendromunun tanı ve tedavisinde fizyoterapinin önemli bir rol oynadığını ortaya koymakta ve bu alandaki bilgi birikiminin artırılması için multidisipliner araştırmaların devam ettirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Sonuç olarak, musculus piriformis'in anatomik olarak değerlendirilmesi bu sendromun klinik açıdan daha iyi anlaşılmasını sağlayarak hastaların doğru tanı ve etkili tedaviye ulaşmasını mümkün kılacaktır.

¹ Doç. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, drnazligulrizceri@gmail.com, ORCID: ID/0000-0001-5486-1824

² Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, cogurcugozde@gmail.com, ORCID: ID/0009-0002-2615-3753

GİRİŞ

Musculus Piriformis (MP), pelvisin gluteal bölgesinde, kalça ekleminin arka kısmında yer alır ve foramen ischiadicum majus'tan geçerek bu yapıyı foramen suprapiriforme ve foramen infrapiriforme olarak iki topografik bölgeye ayırır. Bu kas, kalçanın dış rotatör kas grubunun bir üyesidir; bu grupta ayrıca musculus quadratus femoris, musculus obturatorius internus, musculus obturatorius externus, musculus gemellus inferior ve musculus gemellus superior bulunur.

Musculus piriformis'in temel fonksiyonu, kalça ekstansiyonu sırasında femurun eksternal rotasyonu ve kalça fleksiyonu sırasında femurun abduksiyonudur. Proksimal tutunma noktaları arasında sakrumun processus lateralis'inin (lateral çıkıntısının) anterior yüzeyi, gluteal kasların spinal bölgesi, iliumun facies glutealis'i, sakroiliak eklem kapsülü ve sakrotüberöz bağ yer alırken; distal tutunma noktası femurun trokanter majörünün superomedial yüzeyidir. Kas, L5-S2, S1-S2 veya S1-S3 ramus ventralis (ön kökler) kaynaklı nervus piriformis tarafından innerve edilir.

Siyatik sinir, musculus piriformis'in altından (varyasyon olarak farklı bölgelerinden) geçebilir. Kasın gerginleşmesi veya kısalması durumunda, sinir sıkışır ve bu sıkışma sonucu sinir iletimi bozulur (Siraj, 2022). Ortaya çıkan bu klinik tablo "Piriformis Sendromu" olarak adlandırılır. İlk kez 1947 yılında Robinson tarafından tanımlanan piriformis sendromu, musculus piriformis'in anormal durumuna bağlı olarak gelişen siyatik tipi bir ağrı ile karakterizedir ve genellikle bölgesel travmaya bağlı ortaya çıkar.

Hopayian ve Danielyan'a göre piriformis sendromunun başlıca semptomları şunlardır:

- Aynı tarafta bulunan bacağa yayılan ağrı,
- Büyük siyatik deliğe yakın bölgelerde hassasiyet,
- Gluteal bölgede kronik ağrı,
- Uzun süre oturma ile artan ağrı ve oturma güçlüğü,
- Yataktan kalkarken ağrının artması,
- Kalça hareketleriyle kötüleşen ağrı.

Piriformis sendromu, klasik siyatik ağrısıyla karışabileceği için doğru tanı konulması önemlidir; aksi takdirde yanlış tedavi uygulanması nedeniyle hasta mağdur olabilir. Bu sendrom, musculus piriformis'in yapısal anomalileri veya siyatik sinir ile olan ilişkisine bağlı bu sinirin sıkışması ile ortaya çıkar (Kozioł, 2022).

Bu çalışmada, literatür taraması yapılarak musculus piriformis'in anatomisi detaylandırılmış, piriformis sendromu tanımlanmış ve fizyoterapi bilimi perspektifinden yorumlanmıştır. Sonuç olarak, musculus piriformis ve piriformis

sendromunun tıp ve anatomi alanlarında henüz aydınlatılmamış yönlerinin keşfedilmesi; ayrıca fizyoterapi alanında tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması için daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

ARAŞTIRMA VE BULGULAR

Pubmed veri tabanına “The Piriformis muscle” ve “The Piriformis syndrome” yazılarak bu konuda 2020-2025 yılları arasında yayınlanmış 263 makale taranmış ve çalışmamıza fayda sağlayacağı düşünülen makaleler derlenerek musculus piriformis ve piriformis sendromu incelenmiştir. Bunun sonucunda şu veriler elde edilmiştir:

- Piriformis sendromunun yönetiminde, musculus piriformis’i düzenli olarak germenin, bu sendromun tedavisinde ve kalça eklemine fonksiyonel aktivitesini iyileştirmede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Nöral mobilizasyonun ise musculus piriformis’teki spazma bağlı olarak gelişen siyatik sinir tahrişini azaltarak semptomatik rahatlama sağladığı için başlıca müdahalelerden biri olarak tercih edilmektedir. Bu teknik tek başına geçici bir rahatlama sağlasa da, kas germe ile birleştirildiğinde daha etkili ve hızlı sonuçlar verir. Bu nedenle, musculus piriformis’i gevşetme ve siyatik sinir mobilizasyonu uygulamalarının her birinin etkili olduğu söylenebilir. (Siraj, 2022)
- Piriformis sendromu, siyatik sinirin iskiyal tüberozite seviyesinde sıkışmasıyla ortaya çıkan klinik bir durumdur. Piriformis sendromuna potansiyel olarak katkıda bulunan birçok faktör bulunsun da, klinik tablo genellikle tutarlıdır. Hastalar sıklıkla gluteal/kalça bölgesinden bacağın arka kısmına doğru yayılan "yanma tarzında" ya da "ateş hissi veren" bir ağrıdan şikâyet ederler (yani siyatik benzeri bir ağrı). Buna ek olarak, kalça bölgesinde uyuşma ve siyatik sinir dağılımı boyunca karıncalanma hissi de yaygın olarak görülür. Tedavi; 48 saati aşmayan kısa süreli dinlenme, kas gevşetici kullanımı, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve fizik tedavi uygulamalarını içerir. Fizik tedavi, musculus piriformis’in gerilmesini, eklem hareket açıklığı egzersizlerini ve derin doku masajlarını kapsar. Bazı hastalarda, musculus piriformis çevresine uygulanan steroid enjeksiyonları iltihaplanma ve ağrının azaltılmasına yardımcı olabilir. Ancak bu enjeksiyonların etkisi genellikle kısa sürelidir ve tekrar uygulamalar gerekebilir. Cerrahi müdahale, piriformis sendromu tedavisinde son çare olarak değerlendirilir. (Hicks, 2025)
- Anatomik ve biyomekanik özellikleri nedeniyle musculus piriformis, gluteal bölgede önemli bir klinik öneme sahiptir. Piriformis sendromu (PS), 1947 yılında Robinson tarafından tanımlanan ve bu kasla ilişkili

yaygın bir durumdur. Son gelişmelerle birlikte PS, araştırmacılar ve klinisyenler arasında fikir ayrılıklarına neden olan tartışmalı bir konu haline gelmiştir. PS tanısı genellikle semptomlara ve fizik muayene bulgularına dayanılarak konur. Ancak literatürde, siyatik sinir sıkışmasının yalnızca musculus piriformis'ten kaynaklandığını kesin olarak ortaya koyan bir kanıt bulunmamaktadır. Buna ek olarak, siyatik sinirin sıkışması fibröz bantlar gibi diğer yapısal faktörlerden de kaynaklanabilir. (Sharma, 2023)

- Piriformis sendromu (PS), klinik açıdan sıklıkla fazla tanı konulan bir durumdur. PS'ye ait semptomlar, farklı etiyolojilere sahip birçok durumla örtüşebilir. Bu nedenle, musculus piriformis'in tutulumunu doğrulamak amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve hatta bazı durumlarda eksploratif cerrahi gibi ileri tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca, PS tanısı hem fizik muayene bulguları hem de radyolojik görüntüleme sonuçlarına dayanmaktadır. (Sharma, 2023)
- Piriformis sendromu (PS) tipik olarak tek taraflıdır ve çoğunlukla siyatik sinirin sıkışması ile ilişkilidir. Tedavi seçenekleri arasında fizyoterapi, analjezikler, antienflamatuar ilaçlar, davranışsal değişiklikler, lokal anestezi (LA) ve kortikosteroid (CS) enjeksiyonları, epidural enjeksiyonlar, botulinum toksin (BT) enjeksiyonları ve cerrahi müdahale yer alır. PS'li hastalarda ağrının azaltılmasında LA, CS ve BT enjeksiyonlarının etkinliğini inceleyen sistematik bir araştırma, çeşitli veri tabanları kullanılarak yürütülmüştür. Bu araştırmanın sonucunda, BT, LA+CS kombinasyonu, yalnızca LA ya da yalnızca CS enjeksiyonlarının tümünün ağrının giderilmesinde tatmin edici sonuçlar sağlayabildiği; ancak en yüksek etkinliğin LA ve CS enjeksiyonlarının birlikte uygulanmasında elde edildiği belirlenmiştir. (Hilal, 2022)
- Musculus piriformis içerisinde gelişen intramüsküler hematoma, foramen suprapiriforme ve foramen infrapiriforme'deki sinir yapıları üzerinde baskı oluşturarak Cauda Equina Sendromuna (CES) benzer semptomlara yol açtığı nadir bir olgunun sunulduğu bir çalışmada; hastada ani gelişen idrar retansiyonu ile birlikte alt ekstremité ve genital bölgede duyusal-motor kayıplar gözlemlenmiştir. CES dışlandıktan sonra, intramüsküler hematoma cerrahi olarak boşaltılmış ve hasta belirgin nörolojik iyileşme göstermiştir. Bu çalışma, akut piriformis sendromu (PS) ile CES ayrımında dikkatli klinik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve elektrofizyolojik testlerin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, yoğun fizyoterapi ve elektrostimülasyon uygulamalarının uzun vadeli fonksiyonel iyileşme açısından kritik bir rol oynadığı belirtilmektedir. (Lodin, 2021)

- Bu çalışmada, siyatik sinirin musculus piriformis ile ilişkili nadir bir anatomik varyasyonu olan Tip C varyantının piriformis sendromuna neden olduğu iki olgu sunulmuştur. Tip C varyantında, siyatik sinirin peroneal dalı musculus piriformis'in üzerinden, tibial dalı ise altından geçmektedir. Bu anatomik yerleşim, sinirin kas tarafından sıkışmasına neden olarak kalça bölgesinde ağrıya yol açmaktadır. Cerrahi müdahale sırasında bu varyasyon doğrulanmış ve hastalarda semptomlarda belirgin iyileşme gözlenmiştir. Çalışma, piriformis sendromu şüphesi bulunan hastalarda nadir anatomik varyasyonların tanısal değerlendirme sürecine mutlaka dahil edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.(Son, 2022)
- Musculus piriformis'in pelvik ve ekstra-pelvik ağrı sendromlarındaki rolü, özellikle sakral spinal sinirlerin ön dallarıyla ilişkisi bağlamında anatomik olarak incelenmiştir. İnsan kadavraları üzerinde yapılan çalışmalar, musculus piriformis'in sakral kökenine ilişkin üç farklı anatomik varyant tanımlamıştır. En sık rastlanan varyantta, musculus piriformis'in anterior sakral foramenleri tamamen kaplaması, sinir sıkışmasına neden olarak klinik açıdan en belirgin tabloya yol açabilecek yapı olarak öne çıkmaktadır. Bu anatomik varyasyonun özellikle kadınlarda daha yüksek oranda görülmesi dikkat çekicidir. Elde edilen bulgular, musculus piriformis'e bağlı kompleks pelvik ağrı sendromlarının daha iyi anlaşılmasına ve tanı-tedavi süreçlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.(Larionov, 2022)
- Bu çalışma, piriformis sendromu olan bireylerde femur boyun-mili açısı (NSA) değerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında farklılık gösterip göstermediğini radyolojik olarak incelemiştir. Çalışmaya 23 piriformis sendromu hastası ve 22 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Elde edilen bulgular, piriformis sendromu grubunda NSA değerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir. ROC analizi, 127°'lik NSA sınırının piriformis sendromu tanısı için yüksek duyarlılık (%100) ve özgüllük (%86,36) sağladığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, azalmış femoral NSA'nın piriformis sendromuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu ilişkinin daha net bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.(Güleç, 2022)

SONUÇ

Bu çalışma, musculus piriformis anatomisi ve piriformis sendromu üzerine yapılan güncel literatür incelemeleri ışığında, fizyoterapinin bu alandaki kritik rolünü ortaya koymuştur. Musculus piriformis'in yapısal ve topografik varyasyonları, siyatik sinirle olan ilişkisi ve kas spazmı, sendromun oluşumunda temel belirleyiciler olarak saptanmıştır. Piriformis sendromu, kalça ve bacak ağrısına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir klinik durumdur; ancak klasik siyatik ağrıyla karışabilmesi, doğru tanı ve tedavi sürecini zorlaştırmaktadır.

Araştırmalar, tanıda fizik muayene, manyetik rezonans görüntüleme ve intramüsküler lokal anestetik enjeksiyonun tamamlayıcı yöntemler olduğunu göstermiştir. Tedavi süreçlerinde ise musculus piriformis'in düzenli germe egzersizleri, nöral mobilizasyon teknikleri, derin doku masajları ve gerektiğinde ilaç ya da enjeksiyon tedavilerinin etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, anatomik varyasyonların ve femoral boyun açısının piriformis sendromu gelişimindeki potansiyel etkileri, tanı ve tedavi yaklaşımlarını şekillendirmektedir.

Sonuç olarak, piriformis sendromunun multidisipliner değerlendirilmesi, özellikle fizyoterapötik müdahalelerin erken dönemde uygulanması, semptomların hafifletilmesi ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasında büyük önem taşımaktadır. Gelecekte, anatomik ve klinik verilerin derinlemesine araştırılması ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi, bu alandaki hasta bakım kalitesini artıracaktır.

Kaynakça

- Güleç. (2022). Radiological Comparison of Femoral Neck-Shaft Angle in Piriformis Syndrome: A Case-Control Study. *Pubmed*.
- Hicks. (2025). Piriformis Syndrome. *Pubmed*.
- Hilal. (2022). Efficacy of Botulinum Toxin, Local Anesthetics, and Corticosteroids in Patients With Piriformis Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pubmed*.
- Koziol. (2022). A three-headed piriformis muscle: an anatomical case study and narrative review of literature. *Pubmed*.
- Larionov. (2022). Novel anatomical findings with implications on the etiology of the piriformis syndrome. *Pubmed*.
- Lodin. (2021). Acute piriformis syndrome mimicking cauda equina syndrome: illustrative case. *Pubmed*.
- Sharma. (2023). Looking beyond Piriformis Syndrome: Is It Really the Piriformis? *Pubmed*.
- Siraj. (2022). Physiotherapy for Piriformis Syndrome Using Sciatic Nerve Mobilization and Piriformis Release. *Pubmed*.
- Son. (2022). Piriformis Syndrome (Sciatic Nerve Entrapment) Associated With Type C Sciatic Nerve Variation: A Report of Two Cases and Literature Review. *Pubmed*.

6. Bölüm

Sağlıkta Dijitalleşme ve Sağlık Bakanlığı Uygulamaları

Hakkı AKTAŞ¹

Sağlıkta Dijitalleşme Tarihçesi

Türkiye’de sağlıkta dijitalleşme süreci, 1990’lı yılların sonlarından itibaren bilgi ve iletişim teknolojilerindeki gelişmelerin etkisiyle başlamış ve 2003 yılında uygulamaya konulan “Sağlıkta Dönüşüm Programı” ile ivme kazanmıştır. Sağlık Bakanlığı, bu program kapsamında sağlık bilişim altyapısını güçlendirmeyi, sağlık hizmetlerinin erişilebilirliğini artırmayı ve vatandaş odaklı bir dijital sağlık sistemi kurmayı hedeflemiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023).

İlk aşamada sağlık verilerinin merkezi bir yapıda toplanabilmesi için SağlıkNET ve Ulusal Sağlık Veri Sözlüğü projeleri geliştirilmiş, elektronik sağlık kayıtlarının standartlaştırılması sağlanmıştır. Bu sistem, sağlık kurumları arasında veri paylaşımını kolaylaştırmış ve hasta kayıtlarının bütüncül bir şekilde yönetilmesine katkı sunmuştur (Kavuncubaşı & Yıldırım, 2018).

2010 yılında hayata geçirilen Merkezi Hastane Randevu Sistemi (MHRS), vatandaşların sağlık kuruluşlarından internet veya çağrı merkezi aracılığıyla randevu alabilmesini mümkün kılmış ve sağlık hizmetlerine erişimde önemli bir kolaylık sağlamıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023).

2012 yılında uygulamaya geçen e-Reçete sistemi, kağıt reçete kullanımını büyük ölçüde ortadan kaldırmış, ilaçların üretimden hastaya ulaşana kadar izlenebilmesini mümkün kılan İlaç Takip Sistemi (İTS) ile entegre edilmiştir. Böylece hem hasta güvenliği artırılmış hem de ilaçların kontrolsüz kullanımının önüne geçilmiştir (Özkan & Çolak, 2020).

2015 yılında devreye alınan e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi, vatandaşların kendi sağlık verilerine erişebildiği, laboratuvar sonuçlarını, raporlarını ve ilaç geçmişini takip edebildiği kapsamlı bir dijital sağlık platformu olarak öne çıkmıştır. Türkiye’nin dijital sağlık ekosisteminde en bilinen uygulamalardan biri olan e-Nabız, 2020 yılı itibariyle milyonlarca kullanıcıya ulaşmıştır (Top & Çolak, 2021).

COVID-19 pandemisi sürecinde tele-sağlık uygulamaları, uzaktan muayene hizmetleri ve dijital temaslı takibi sistemleri daha da önem kazanmış; bu dönemde

¹ Uzm.Dr., Tunceli İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı
ORCID No: 0000-0001-8689-0195

dijital altyapının güçlendirilmesi sağlık hizmetlerinin sürekliliğini sağlamada kritik rol oynamıştır (World Health Organization [WHO], 2021).

Türkiye’de sağlıkta dijitalleşmenin tarihsel gelişimi, dijital sağlık projelerinin yalnızca teknik bir dönüşüm değil, aynı zamanda sağlık politikalarının şekillenmesine, hasta-hekim iletişiminin yeniden tanımlanmasına ve sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğine katkı sunduğunu göstermektedir. Önümüzdeki dönemde yapay zekâ destekli karar sistemleri, büyük veri analitiği ve 5G tabanlı sağlık hizmetleri ile bu dönüşümün daha da derinleşmesi beklenmektedir.

2. Kavramsal Çerçeve ve Literatür

2.1. Tanımlar ve Kapsam

Dijital sağlık; e-Sağlık, mobil sağlık, yapay zekâ, büyük veri analitiği, nesnelerin interneti, robotik ve artırılmış gerçeklik gibi teknolojileri kapsayan şemsiye bir terimdir (Healthcare Information and Management Systems Society, 2022). Literatürde, dijitalleşme sadece teknik bir dönüşüm değil; klinik iş akışlarının yeniden tasarımı, süreç yönetimi, mevzuat ve etik boyutları olan çok katmanlı bir değişim olarak ele alınmaktadır.

2.2. Kuramsal Yaklaşımlar

Sağlık bilişiminde değer temelli sağlık yaklaşımı, dijital çözümlerin hasta sonuçları ve kaynak verimliliği üzerindeki etkisini incelemektedir (Weber, 2024). Yenilik yayılımı teorisi (Rogers, 2003) dijital uygulamaların benimsenme hızını açıklarken, sosyo-teknik sistemler yaklaşımı teknoloji, insan ve örgüt etkileşimini vurgular. Olgunluk modelleri kurumların dijital kapasitesini seviye bazında değerlendirmeye olanak tanır.

3. Türkiye’de Kurumsal Yapı ve Uygulamalar

3.1. Sağlıkta Dönüşüm Programı

Program, birinci basamaktan üçüncü basamağa uzanan bütüncül bir dönüşüm hedeflemiş; bilgi sistemleri altyapısının yaygınlaştırılmasına özel önem vermiştir. Ulusal ölçekte veri sözlükleri ve kodlama sistemleri, kurumlar arası veri paylaşımının temelini oluşturmuştur.

3.2. Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS)

MHRS; web, mobil ve çağrı merkezi (ALO 182) kanallarıyla randevu planlamasını standartlaştırır. Zaman yuvaları, hekim ve klinik kapasitesi ile entegre çalışır. İkincil kazanımlar arasında bekleme sürelerinin düşmesi, talep-kapasite uyumunun iyileşmesi ve şikâyetlerin azalması yer alır.

3.3. e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi

e-Nabız, vatandaşların laboratuvar sonuçları, görüntüleme raporları, aşı ve ilaç geçmişi gibi verilerine güvenli erişim sağlar; onam yönetimi ve veri paylaşım izlekleri üzerinden kişisel veri sahibinin kontrolünü güçlendirir. Acil durum kartları ve kronik hastalık izleme modülleri klinik sürekliliğe katkı sunar.

3.4. e-Reçete ve İlaç Takip Sistemi

e-Reçete, reçete hatalarını azaltır; ilaç etkileşim uyarılarıyla hasta güvenliğini destekler. İlaç Takip Sistemi üretimden hastaya kadar izlenebilirlik sağlar; sahtecilikle mücadelede etkilidir.

3.5. Tele-Sağlık Hizmetleri

Tele-muayene, teletıp konsültasyonları ve evde sağlık izlemi; coğrafi engelleri azaltarak erişimi artırır. Pandemi döneminde kronik hastaların takip sürekliliği tele-sağlıkla korunmuştur.

3.6. SağlıkNET ve Ulusal Sağlık Veri Sözlüğü

SağlıkNET, kurumlar arası veri değişimini mümkün kılan ulusal omurgadır. Veri sözlükleri terminoloji birliğini sağlayarak semantik birlikte çalışabilirliği artırır.

3.7. Sağlık Bakanlığı Çağrı Merkezleri

Sağlık Bakanlığı, vatandaşların sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştırmak, memnuniyeti artırmak ve bilgiye hızlı ulaşımı sağlamak amacıyla çeşitli çağrı merkezlerini faaliyete geçirmiştir. Bu çağrı merkezleri; bilgilendirme, yönlendirme, danışmanlık ve bazı durumlarda doğrudan hizmet talebi alma işlevi görmektedir. Bu kapsamda hizmet veren başlıca çağrı merkezleri aşağıda belirtilmiştir.

1. MHRS – Merkezi Hekim Randevu Sistemi (ALO 182)

ALO 182 çağrı hattı, vatandaşların kamu hastanelerinden ve aile sağlığı merkezlerinden doktor randevusu alabilmelerini sağlayan bir sistemdir. Telefon aracılığıyla randevu oluşturma yanı sıra, randevu iptal etme veya değiştirme gibi işlemler de yapılabilir. Randevu sistemi, sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmak, hastanelerdeki yoğunluğu azaltmak ve zaman yönetimini daha etkili kılmak amacıyla geliştirilmiştir.

2. Evde Sağlık Hizmetleri Çağrı Merkezi (444 38 33)

Bu çağrı merkezi, yaşlı, engelli veya yatağa bağımlı hastalara ev ortamında sağlık hizmeti sunulmasını koordine eder. Vatandaşlar, evde bakım ve tedavi

ihtiyaçlarını bu merkez üzerinden bildirebilir ve ekiplerin evlerine yönlendirilmesini sağlayabilirler. Böylece hastaneye gitmesi zor olan bireylerin sağlık hizmetlerinden yararlanması kolaylaştırılır.

3. e-Nabız İletişim Merkezi

e-Nabız, vatandaşların kendi sağlık verilerine erişebildiği bir dijital platformdur. Bu iletişim merkezi ise, sistemin kullanımıyla ilgili teknik destek sağlar. Kullanıcılar, şifre sorunları, hesap erişimi, veri görüntüleme veya güncelleme gibi konularda destek alabilirler. Ayrıca e-Nabız'ın sunduğu raporlama, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme hizmetlerine ilişkin sorular da bu merkez üzerinden yanıtlanır.

4. Acil Sağlık Hizmetleri Çağrı Merkezi (112)

112 acil hattı ile koordineli çalışan bu merkez, acil sağlık müdahalelerinin hızlı ve etkin şekilde gerçekleşmesini sağlar. Trafik kazaları, ani hastalıklar, yaralanmalar gibi acil durumlarda ambulans talebi bu merkez aracılığıyla gerçekleştirilir. Eğitimli sağlık personeli, çağrının aciliyetine göre yönlendirme yapar.

5. Uluslararası Sağlık Hizmetleri Çağrı Merkezi (0090 850 288 38 38)

Türkiye’de sağlık hizmeti almak isteyen yabancı uyruklu bireylerin ihtiyaçlarına yönelik hizmet veren bir çağrı merkezidir. İngilizce ve diğer yabancı dillerde destek vererek, sağlık turizmi kapsamında gelen hastalara danışmanlık sağlar. Randevu, tedavi süreci, konaklama ve ulaşım konularında bilgi verilir.

6. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) İletişim Merkezi (44 44 680)

Bu merkez, ilaçlar, tıbbi cihazlar, kozmetik ürünler ve benzeri sağlık ürünleri hakkında vatandaşları bilgilendirmek amacıyla hizmet verir. Ürün güvenliği, yan etki bildirimi, sahte ürün şüphesi ve ruhsatlandırma konularında danışmanlık sağlanır. Aynı zamanda sağlık profesyonellerinin de teknik destek alabileceği bir platformdur.

7. Beyaz Kod Çağrı Merkezi (1111)

Sağlık çalışanlarının görev sırasında maruz kaldığı şiddet olaylarını bildirebilecekleri özel bir çağrı merkezidir. Hem hukuki hem de idari sürecin başlatılması için ilk adım olan bu merkez, mağdur sağlık çalışanlarının korunmasını ve desteklenmesini amaçlar. Şiddetle mücadelede önemli bir araç olarak görev yapar.

8. Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) (114)

Bu çağrı merkezi, zehirlenme vakalarında ilk müdahaleyi yönlendirmek ve doğru bilgi sağlamak amacıyla hizmet verir. Kimyasal maddeler, ilaçlar, bitkiler, hayvan zehirlenmeleri gibi durumlarda halk ve sağlık profesyonellerine 7/24 danışmanlık sunar. Hayati tehlikenin en aza indirilmesi hedeflenir.

9. Sigara Bırakma Danışma Hattı (ALO 171)

ALO 171 hattı, sigarayı bırakmak isteyen bireylere danışmanlık ve motivasyonel destek sunan bir hizmettir. Bireysel bırakma planları oluşturulmasına yardımcı olur, gerektiğinde sağlık kuruluşlarına yönlendirir. Ayrıca bağımlılık konusunda bilgilendirici içerikler sunar.

10. Uyuşturucu ile Mücadele Danışma ve Destek Hattı (ALO 191)

Uyuşturucu bağımlılığıyla mücadelede destek sunmak amacıyla kurulan bu çağrı merkezi, hem bağımlılara hem de ailelerine rehberlik eder. Tedavi olanakları hakkında bilgi verir, danışmanlık hizmeti sunar ve bağımlılık tedavi merkezlerine yönlendirme sağlar. Psikososyal destek de sağlanan hizmetler arasındadır.

11. SABİM – Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi (ALO 184)

SABİM, vatandaşların sağlık sistemiyle ilgili her türlü öneri, şikayet, ihbar ve teşekkür bildirimlerini iletebildiği genel bir iletişim merkezidir. Aynı zamanda hastanelerde yaşanan sorunlar, personel şikayetleri veya hizmet memnuniyeti gibi konular burada değerlendirilir. Geri bildirimlerin alınarak sistemin iyileştirilmesi amaçlanır.

4. Mimarî Katmanlar

Ulusal e-Sağlık mimarisi; sunum katmanı (web/mobil), uygulama katmanı (HIS/LIS/RIS), entegrasyon katmanı (entegre mesajlaşma servisleri, API ağ geçitleri), veri katmanı (ulusal veri ambarları) ve güvenlik katmanından oluşur. Mikroservis ve olay güdümlü mimariler, ölçeklenebilirliği ve modülerliği artırmaktadır (Bayburtlu, 2021).

5. Veri Yönetimi, Mahremiyet ve Siber Güvenlik

Veri yönetimi; sahiplik, erişim yetkilendirme, veri kalitesi, meta-veri yönetimi ve yaşam döngüsü politikalarını kapsar. Kişisel verilerin korunması bakımından asgari veri işleme, amaçla sınırlılık ve şeffaflık ilkeleri esastır.

5.1. Hukuki Çerçeve

Türkiye’de Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (6698) ve sağlık verilerine ilişkin ikincil mevzuat, mahremiyet ve güvenlik standartlarını belirler. Aydınlatılmış onam, açık rıza ve veri işleyen-sorumlu ayrımı kritik önemdedir.

5.2. Siber Güvenlik ve Risk Yönetimi

Saldırı yüzeyi; uç cihazlar, ağ altyapısı, sunucular ve bulut servislerini kapsar. Çok faktörlü kimlik doğrulama, uç nokta güvenliği, düzenli zafiyet taramaları, yedekleme ve felaket kurtarma planları temel kontrollerdir. Tehdit istihbaratı ve SOC kapasitesi, kritik olaylara müdahale süresini kısaltır.

5.3. Etik İlkeler

Adalet, zarar vermeme, yararlılık ve özerklik ilkeleri dijital çözümlerin tasarımında gözetilmelidir. Yapay zekâ modellerinde açıklanabilirlik ve tarafsızlık, klinik güvenin ön koşuludur.

6. Hizmet Sunumu Modelleri: Tele-Sağlık ve Yapay Zekâ

6.1. Tele-Sağlık Uygulama Alanları

Tele-sağlık, bilişim ve iletişim teknolojilerinin sağlık hizmetleriyle entegrasyonunu sağlayarak, sağlık hizmetlerinin erişilebilirliğini ve etkinliğini artıran bir uygulama alanıdır. Bu bağlamda uzaktan sağlık hizmetleri, hem kronik hastalık yönetiminde hem de acil sağlık müdahalelerinde önemli bir rol oynamaktadır.

Öne çıkan tele-sağlık uygulama alanları arasında uzaktan konsültasyon, evde izlem, telerehabilitasyon ve psikolojik danışmanlık yer almaktadır. Uzaktan konsültasyon uygulamaları, hekim-hasta etkileşimini fiziksel mekândan bağımsız hâle getirerek özellikle kırsal ve ulaşımı güç bölgelerde sağlık hizmetlerinin devamlılığını sağlamaktadır. Evde izlem uygulamaları, kronik hastalıkların düzenli takibini mümkün kılarak hastaların sağlık durumundaki değişikliklerin erken tespitine olanak tanımaktadır. Telerehabilitasyon, özellikle ortopedik, kardiyovasküler ve nörolojik rehabilitasyon süreçlerinde, hasta hareketlerini uzaktan izleyerek ve terapötik müdahaleleri planlayarak sağlık hizmetlerinde esneklik ve süreklilik sağlar. Psikolojik danışmanlık ve tele-psikiyatri uygulamaları ise, mental sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmakta ve psikososyal destek sunumunda sürekliliği artırmaktadır (Kruse et al., 2017; Tüfekci et al., 2021).

Tele-sağlık uygulamalarının başarısını değerlendirmek için kullanılan performans göstergeleri arasında, hastaların randevuya erişim süresi, tekrar başvuru oranları, sağlık hizmetine uyum ve hasta memnuniyeti ölçütleri bulunmaktadır. Bu göstergeler, hizmet kalitesinin izlenmesi ve sağlık politikalarının etkinliğinin

değerlendirilmesinde temel ölçütler olarak kabul edilmektedir. Ayrıca tele-sağlık sistemlerinin, hasta güvenliği, veri gizliliği ve bilgi güvenliği standartlarına uygun şekilde tasarlanması, uygulamanın sürdürülebilirliği açısından kritik bir öneme sahiptir (WHO, 2016).

6.2. Klinik Karar Destek Sistemleri (CDSS)

İlaç-ilaç etkileşim uyarıları, alerji kontrolleri, klinik yol haritaları ve erken uyarı skorları gibi bileşenler, hasta güvenliği ve standardizasyonu artırır.

6.3. Yapay Zekâ Uygulamaları

Sağlık hizmetlerinde yapay zekâ (YZ) uygulamaları, hem klinik süreçlerin etkinliğini artırmak hem de sağlık profesyonellerinin iş yükünü azaltmak amacıyla giderek önem kazanmaktadır. Görüntü işleme tabanlı triyaj sistemleri, acil servis ve yoğun bakım gibi kritik alanlarda hasta önceliklendirmesini otomatikleştirerek, müdahale gerektiren vakaların hızlı tespitine olanak sağlar (Esteve et al., 2019). Benzer şekilde, radyoloji raporlama desteği sunan yapay zekâ modelleri, medikal görüntülerin analizini hızlandırmakta ve yorumlar arasındaki tutarlılığı artırmaktadır. Bu sistemler, özellikle yüksek hacimli görüntü verisi ile çalışan kurumlarda diagnostik süreçlerin doğruluk ve verimliliğini artırmada önemli katkılar sunar.

Doğal dil işleme tabanlı YZ uygulamaları, klinik dokümantasyon süreçlerini destekler. Elektronik sağlık kayıtlarındaki serbest metin verilerini anlamlandırarak, klinisyenlerin rutin dokümantasyon yükünü azaltır ve veri kalitesini artırır (Jiang et al., 2017). Ayrıca, ön tanı öneri sistemleri, klinik karar destek sistemleriyle entegre çalışarak hekimlerin karar alma süreçlerinde referans bilgi sağlamaktadır. Bu sistemler, hastaların semptom, laboratuvar ve görüntüleme verilerini analiz ederek olası tanımlar ve risk faktörleri hakkında öneriler sunabilir.

YZ uygulamalarının güvenilir ve sürdürülebilir biçimde kullanılabilmesi için Model Yaşam Döngüsü Yönetimi (MLOps) kritik bir rol oynar. MLOps, modellerin geliştirilmesinden dağıtımına, versiyonlamadan performans izlemeye kadar tüm süreçleri kapsar ve klinik ortamda modelin doğruluğu, güvenliği ve etik kullanımı açısından gereklidir (Liu et al., 2021). Ayrıca, model performansının sürekli izlenmesi ve güncellenmesi, algoritmaların klinik ortam değişikliklerine uyum sağlamasını ve yanlışlık risklerinin minimize edilmesini temin eder.

Bu bağlamda, YZ uygulamalarının sağlık sistemlerinde etkin şekilde entegrasyonu, yalnızca teknolojik değil, aynı zamanda etik, hukuki ve klinik standartlara uyum gerektiren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirmektedir.

7. Eşitsizlik, Erişim ve Dijital Okuryazarlık

Dijital uçurum; yaş, gelir, eğitim düzeyi ve coğrafya temelli farklılıklarla kendini gösterir. Politika araçları arasında genişbant erişimin yaygınlaştırılması, erişilebilir tasarım ve çok dilli arayüzler, yaşlı dostu kullanılabilirlik ve destek hatları (ALO 182/184) bulunmaktadır.

8. İzleme-Değerlendirme, Ölçütler ve Ekonomik Etkiler

Dijital projelerin başarısı; süreç, çıktı ve sonuç göstergeleri ile ölçülmelidir. İş sürekliliği, sistem erişilebilirliği, ortalama randevu bekleme süresi, tekrarlı tetkik oranı, hasta memnuniyeti ve klinik sonuçlar temel metriklerdir.

8.1. Maliyet-Etkinlik Analizi

Toplam sahip olma maliyeti, yatırımın geri dönüşü ve maliyet-etkinlik oranları; altyapı, bakım, lisans ve eğitim maliyetlerini içermelidir. Paydaş temelli fayda analizi, klinik ve idari kazanımları görünür kılar.

9. Uluslararası Karşılaştırmalar ve İyi Uygulamalar

OECD ve WHO raporları; ulusal dijital sağlık stratejilerinde birlikte çalışabilirlik, veri yönetimi ve vatandaş odaklı tasarımı ortak öncelikler olarak belirtir. Birçok ülkede FHIR tabanlı ulusal API çerçeveleri hızla yaygınlaşmaktadır.

10. Gelecek Perspektifi ve Politika Önerileri

2025-2030 döneminde sağlık bilişimi ve tele-sağlık alanında önemli teknolojik ve yapısal gelişmelerin öngörülmesi, sağlık sistemlerinin stratejik planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle 5G destekli tele-cerrahi pilotları, cerrahi müdahalelerin uzak mesafelerden gerçekleştirilmesine olanak sağlayarak sağlık hizmetlerinde erişim eşitsizliklerini azaltma potansiyeline sahiptir. Yüksek bant genişliği ve düşük gecikme süreleri sayesinde, cerrahlar gerçek zamanlı ve yüksek çözünürlüklü görüntü aktarımı ile müdahaleleri daha güvenli ve etkili biçimde gerçekleştirebileceklerdir (Mou et al., 2022).

Buna ek olarak, kişiselleştirilmiş tıp ve genomik veri bütünleşmesi, hasta odaklı bakım yaklaşımını güçlendirecek ve tedavi etkinliğini artıracaktır. Genetik ve moleküler düzeydeki verilerin elektronik sağlık kayıtları ile bütünleştirilmesi, klinik karar destek sistemlerinin doğruluğunu artırırken, hastaya özgü risk analizlerinin yapılmasını mümkün kılacaktır (Collins & Varmus, 2015). Ayrıca, uzaktan izlem uygulamalarında giyilebilir sensör ekosisteminin olgunlaşması, kronik hastalık yönetimi, rehabilitasyon ve yaşam tarzı takibi gibi alanlarda sürekli

ve objektif veri akışını sağlayarak sağlık hizmetlerinde proaktif müdahalelere olanak tanıyacaktır (Patel et al., 2012).

Bu gelişmelerin sağlık sistemlerine entegrasyonu, etkin ve güvenli bir şekilde yönetilebilmesi için çeşitli politika önerileri öne çıkmaktadır:

1. FHIR-Tabanlı Ulusal Entegrasyon Rehberlerinin Güncellenmesi: Ulusal sağlık veri altyapısının, modern standartlar ve uygulama programlama arayüzleri (API) çerçevesinde güncellenmesi, sistemler arası birlikte çalışabilirliği artıracaktır.

2. Katmanlı Onam ve Güvenli Veri Alanları: Sağlık verilerinin erişiminde kişisel onam mekanizmalarının katmanlı olarak uygulanması ve güvenli veri alanlarının oluşturulması, hem veri mahremiyetini koruyacak hem de araştırma ve analiz faaliyetlerini destekleyecektir.

3. Sağlık Bilişimi İnsan Kaynağı için Çekirdek Müfredat: Klinik personelin dijital sağlık teknolojilerini etkin kullanabilmesi için temel bilgi teknolojileri, veri analitiği ve yapay zekâ okuryazarlığını kapsayan eğitim programları geliştirilmelidir.

4. Siber Dayanıklılık için Kesintisiz Tatbikat ve Felaket Kurtarma Testleri: Sağlık bilişimi altyapılarının siber güvenlik tehditlerine karşı dayanıklılığının artırılması amacıyla düzenli tatbikatlar ve felaket kurtarma senaryoları uygulanmalıdır.

5. Eşitsizlikleri Azaltmaya Yönelik Hedefli Sübvansiyon ve Eğitim Programları: Dijital sağlık teknolojilerinden eşit erişimi sağlamak amacıyla, düşük gelirli bölgeler ve dezavantajlı gruplara yönelik sübvansiyon ve eğitim programları hayata geçirilmelidir.

Bu politika önerileri, teknolojik yeniliklerin sağlık hizmetlerine entegrasyonunu optimize ederken, hasta güvenliği, etik standartlar ve sosyal eşitlik perspektiflerini de gözetmektedir. Stratejik ve bütüncül bir yaklaşım, sağlık bilişimi ekosisteminin sürdürülebilir büyümesini ve ulusal sağlık hedeflerinin gerçekleştirilmesini sağlayacaktır.

11. Sonuç

Sonuç olarak, Türkiye'nin dijital sağlık ekosisteminin sürdürülebilir bir şekilde ileriye taşınması, yalnızca teknolojik altyapı ve yazılım sistemleriyle sınırlı olmayıp, aynı zamanda etik standartlar, hukuki çerçeveler ve insan kaynakları kapasitesinin güçlendirilmesini de içeren bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu stratejik yönelimler, sağlık hizmetlerinin erişilebilirliğini artırmak, sağlık sonuçlarını iyileştirmek ve vatandaşların sağlık verilerinin güvenliğini sağlamak açısından temel öncelikler olarak öne çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Bayburtlu, İ. (2021). *Mikroservis mimarisi ayrıştırma stratejileri*. <https://medium.com/@ibrahimbayburtlu5/mikroservis-mimarisi-ayr%C4%B1%C5%9Ft%C4%B1rma-stratejileri-bb1ea2fd23b8>
- Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 793–795. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>
- Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., ... & Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, 25(1), 24–29. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z>
- Healthcare Information and Management Systems Society. (2022). *Digital health: A framework for healthcare transformation*. HIMMS.
- Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., & Wang, Y. (2017). Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(4), 230–243. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101>
- Kavuncubaşı, Ş., & Yıldırım, S. (2018). *Sağlık kurumları yönetimi*. Siyasal Kitabevi.
- Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK). (2016). 6698 Sayılı Kanun. <https://www.kvkk.gov.tr>
- Kruse, C. S., Karem, P., Shifflett, K., Vegi, L., Ravi, K., & Brooks, M. (2017). Evaluating barriers to adopting telemedicine worldwide: A systematic review. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 24(1), 4–12. <https://doi.org/10.1177/1357633X16674087>
- Liu, X., Faes, L., Kale, A. U., Wagner, S. K., Fu, D. J., Bruynseels, A., & Denniston, A. K. (2021). Artificial intelligence in medical imaging: Opportunities, applications and risks. *Nature Reviews Cancer*, 21, 688–703. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-5>
- Mou, J., Xu, Q., & Wu, P. (2022). 5G-enabled tele-surgery: Opportunities, challenges, and future perspectives. *Journal of Medical Systems*, 46(5), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10916-022-01832-7>
- Özkan, Ö., & Çolak, C. (2020). Türkiye’de e-sağlık uygulamaları ve ilaç takip sistemi. *Sağlık Bilişimi Dergisi*, 2(1), 45–57.
- Patel, S., Park, H., Bonato, P., Chan, L., & Rodgers, M. (2012). A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-9-21>
- Rogers, E. M. (2003). *Diffusion of innovations* (5th ed.). Free Press. https://en.wikipedia.org/wiki/Diffusion_of_innovations

- Sağlık Bakanlığı. (2023). *e-Nabız: Türkiye Ulusal Sağlık Bilgi Sistemi*.
<https://enabiz.gov.tr>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2023). *Sağlıkta dönüşüm programı*.
<https://sbsgm.saglik.gov.tr>
- Top, M., & Çolak, C. (2021). Sağlıkta dijitalleşme ve büyük veri. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 5(2), 101–112. <https://doi.org/10.29228/joh.12345>
- Tüfekci, S., Arslan, F., & Şimşek, Ö. (2021). Telemedicine applications in health services in Turkey: Current status and challenges. *Turkish Journal of Public Health*, 19(2), 102–112.
- Weber, C. (2024). Data and trust: The two pillars of value-based healthcare. <https://www.weforum.org/stories/2024/01/value-based-healthcare-data-trust/>
- World Health Organization. (2021). *Global strategy on digital health 2020–2025*.
<https://www.who.int/docs/default-source/documents/digital-health/global-strategy-digital-health-2020-2025.pdf>
- World Health Organization (WHO). (2016). *Global diffusion of eHealth: Making universal health coverage achievable*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241511780>

7. Bölüm

Menisküs Yırtık Paternlerine Radyolojik Yaklaşım

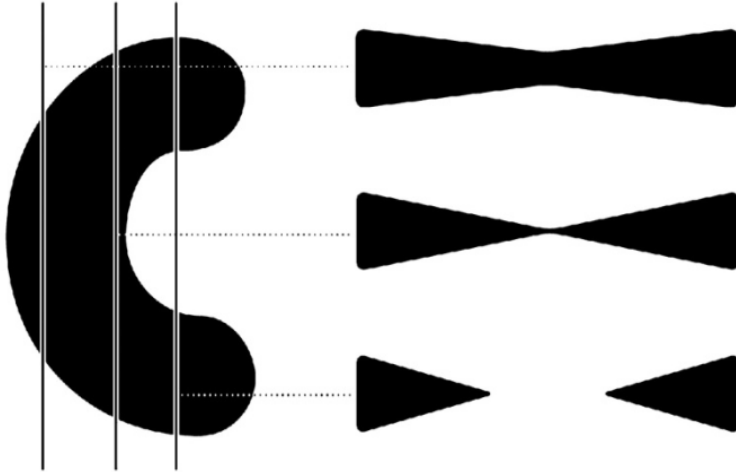
Hasan Ali EKŞİLİ ¹

GİRİŞ

Geçmişte menisküslerin işlevsiz yapılar olduğuna inanılırken günümüzde menisküslerin diz eklemine biyomekanik fonksiyonunun önemli bir parçası olduğunu anlıyoruz. Menisküs yırtıklarının optimal şekilde değerlendirilmesi için diz MR'ı en yaygın ve tanı değeri yüksek görüntüleme yöntemi olmuştur. MR'da menisküs yırtıklarının doğru bir şekilde tanımlanması tedavi şeklini belirlemede veya ameliyat prosedürü seçiminde önemli bir etkiye sahip olabilir (1,2).

MENİSKÜS ANATOMİSİ

Diz ekleminde, femur ve tibia kondilleri arasındaki yüzey uyumsuzluğu " C " şeklinde, triangular fibrokartilaj yapıdaki menisküsler sayesinde giderilir (3). Menisküsler MR sekanslarında hipointens olarak izlenir (4,5).



Şekil 1. MRG’de sagittal kesitlerde menisküslerin şematik görüntüsü (6)

¹ Uzm. Dr., Isparta Şehir Hastanesi, Radyoloji Departmanı, Isparta Türkiye
ORCID: 0009-0009-8844-7029

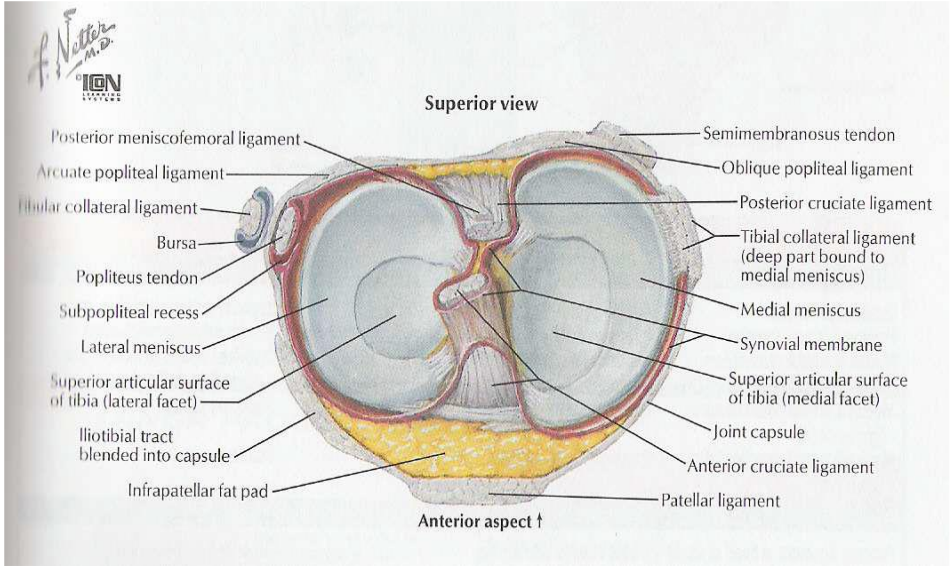
Menisküsler ekstra-sinovyal yapılar olup üst yüzeyleri femur kondillerine uyacak şekilde konkav ve alt yüzeyleri ise düzdür. Menisküslerin kanlanması lateral ve medial genikulate arterlerin inferior ve superior dalları ve bu arterlerden çıkan menisküslerin etrafında bir plexus oluşturan dallar ile olur. Menisküs santrali avaskülerdir ve sinovyal sıvıdan difüzyon yolu ile beslenir. Menisküslerin bir diğer fonksiyonu da eklemi aşırı zorlanmalara karşı koruyan bir proprioseptif duyu organı olarak işlev göstermesidir (7).

MEDİAL MENİSKÜS

Medial menisküs yarım daire şeklinde olup medial menisküs arka boynuzu, posterior interkondiler alanda posterior oblik ligament ve semimembranosus tendonu ile kuvvetli fibröz bağlantısı vardır. Orta 1/3'lük bölüm ise periferde eklem kapsülüne, femur ve tibia tarafına yapışmıştır. Tibia tarafındaki kapsüller bağlara koronal ligament de denilmektedir. Ön boynuz ise anterior interkondiler alana yapışır. Meniskotibial bağ, medial menisküs posterior boynuzunu sıkı bir şekilde bağlayarak posterior kesimde stabilize eder. Medial menisküs, tibia ve eklem kapsülü ile çok sıkı bir bağlantı gösterdiği için medial menisküs daha az hareketlidir. Bu nedenle medial menisküs yaralanmaları lateral menisküse göre daha sık görülür (8).

LATERAL MENİSKÜS

Lateral menisküs eklem yüzünün önemli bir kısmını kaplar ve dairesel şekildedir. Normalde lateral menisküste ön ve arka boynuz aynı yükseklikte olup korpus düzeyinde şekli papyona benzemektedir. Lateral menisküsün arka boynuzundan medial femoral kondil ve interkondiler bölgeye uzanan iki ligamentöz yapı arka çapraz bağ ile olan ilişkilerine göre; arka çapraz bağ önünde yer alanı ligamentum meniskofemorale anterior (Humphry) ligamanı, arkasında yer alanı ise ligamentum meniskofemorale posterior (Wrisberg) ligamanı olarak adlandırılır. Lateral menisküsün eklem kapsülüyle olan ilişkisi, posterior boynuzda yer alan ve eklem içi seyreden popliteus tendonu nedeniyle kesintiye uğrar bu nedenle dış yan bağ ile bağlantı göstermez. Bu ilişkiden dolayı lateral menisküs daha hareketlidir ve daha az hasarlanır (3).



Şekil 2. Diz ekleminin üstten görünüşü*

(*Netter'in Ortopedik Anatomi Atlası 2002 MediMedia kitabından alınmıştır.)

MENİSKÜS DEJENERASYONU VE YIRTIĞI

Menisküs yırtıkları akut veya rekürren travmatik süreçler sonucu kronik dejenerasyona sekonder oluşabilmektedir. Menisküslerde kondrositlerin nekroza uğraması ve mukoid dejenerasyon oluşması menisküs yırtıklarına zemin oluşturmaktadır. Akut yırtıklar genellikle menisküsün tibia ve femur arasında sıkıştığı spor yaralanmalarına neden olan travmalar sonucu oluşmaktadır. Kronik süreçte rekürren travmalara sekonder oluşan yırtıklar genellikle ilerleyen yaşa bağlı ortaya çıkmaktadır. Akut travmalarda yırtıklar, genellikle menisküslerin periferik bölümlerinde ve vertikal tipte olurken kronik-dejeneratif tipteki meniskal yırtıklar genellikle menisküslerin 2/3 iç bölümlerinde ve horizontal tipte olurlar (9).

Menisküs dejenerasyon ve yırtıkları tanımlanırken günümüzde en yaygın Stoller ve ark.'nın oluşturduğu evreleme parametreleri kullanılmaktadır(10). Buna göre;

Evre 0: MRG'de homojen düşük sinyal intensitesi

Evre I: Menisküs içinde globoid, düzensiz sinyal artışı

Evre II: Eklem yüzeyi ile iştiraki olmayan lineer sinyal artışı

Evre III-A yırtık: Bir eklem yüzeyi ile iştirakli lineer sinyal artışı

Evre III-B yırtık: Düzensiz ve en az bir eklem yüzü ile iştirakli sinyal artışı

Evre IV yırtık: Evre IIb'ye ek olarak menisküste fragmantasyon veya deformasyon

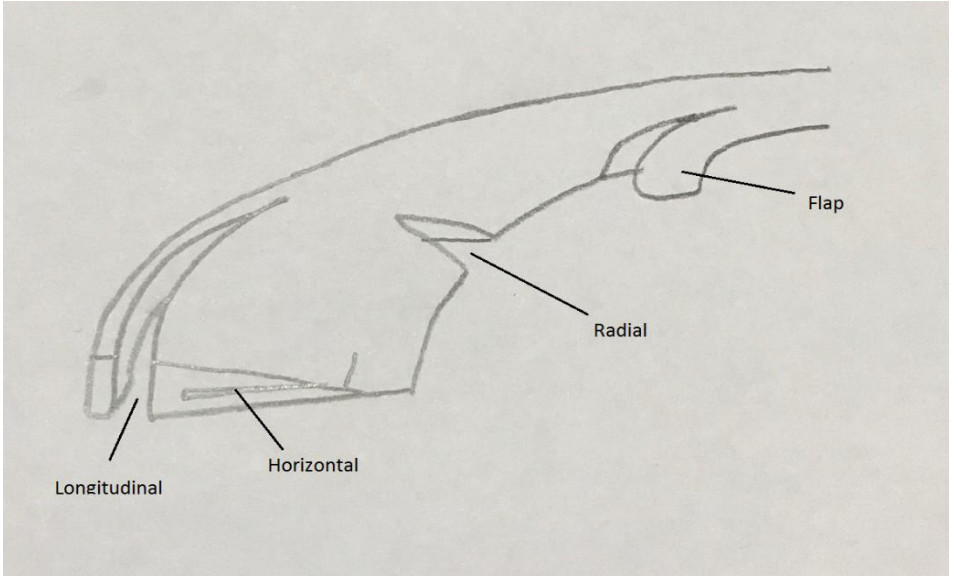
Menisküs Yırtık Tipleri

Menisküs yırtıklarının lokasyonu, boyutları ve hangi tipte olduğu klinik yaklaşım ve tedavi planı açısından önemlidir. Meniskal yırtıklar, vertikal yırtıklar tibial plato ve menisküs düzlemine dikey seyreden ve horizontal yırtıklar paralel seyir gösteren şekilde olmak üzere temel olarak iki planda sınıflandırılırlar (11).

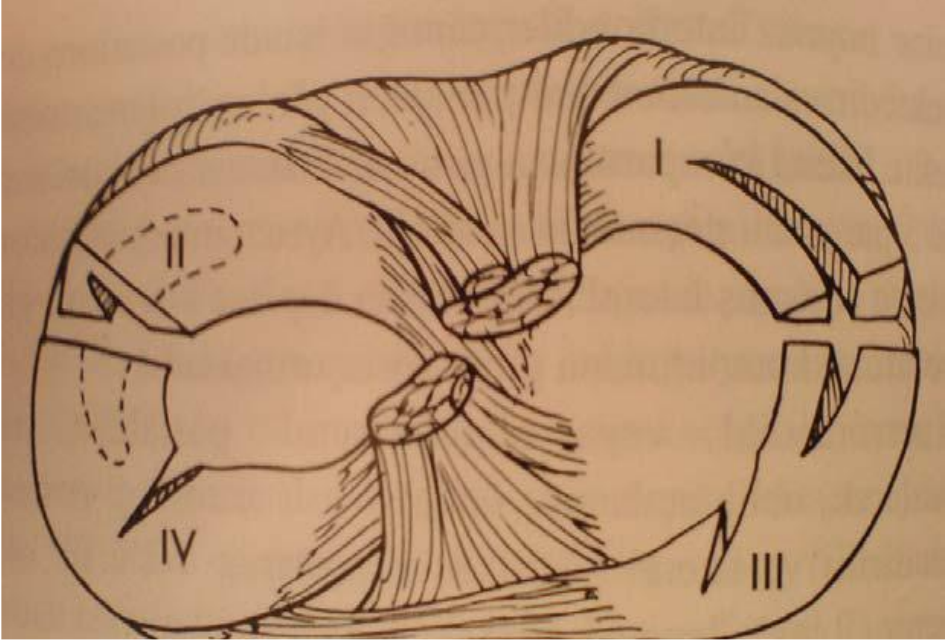
Vertikal yırtıklar genellikle genç hastalarda akut travma sonrası, horizontal yırtıklar ise yaşlı hastalarda kronik- dejeneratif süreçlere sekonder ortaya çıkmaktadır (5, 12, 13).

Menisküs yırtıklarında genellikle cerrahi sınıflandırma kullanılmakta olup bu sınıflandırmada yırtık tipine göre; longitudinal, horizontal, oblik, radyal, flep tarzı, kova sapı, kompleks yırtıklar şeklindedir (14-15).

Meniskal dejenerasyon ya da ciddi travmalara sekonder ortaya çıkan kompleks yırtıklar vertikal ve horizontal yırtıkların birlikte görülmesi durumunda oluşur (10).



Şekil 3. Menisküs yırtık tiplerinin şematik görüntüsü (16)



Şekil 4: Menisküs yırtık çeşitleri: 1, longitudinal; 2, horizontal; 3, oblik; 4, radyal (17)

Radyal yırtık

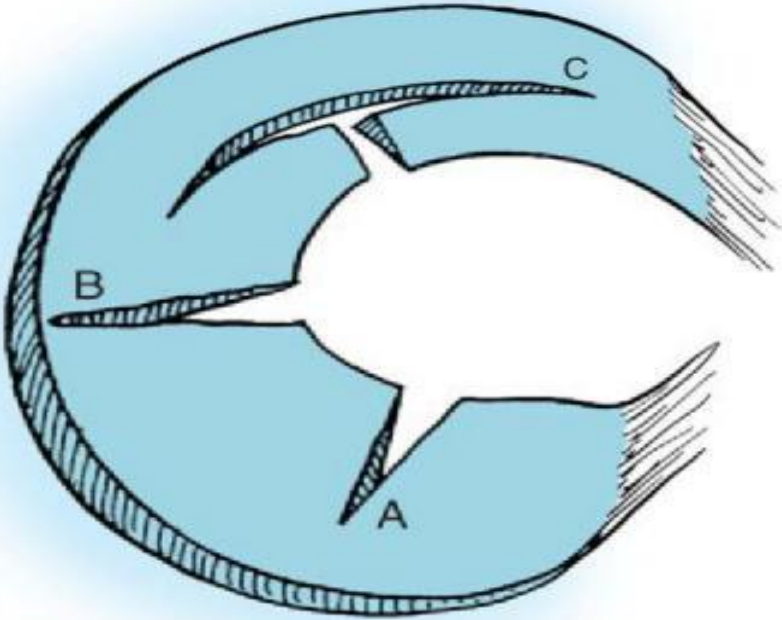
Meniskal kök ve çevresindeki yırtıklar genellikle radyal yırtıklardır. Radyal yırtık tam kat ya da parsiyel olabilir. Tam kat radyal yırtıklar perifere ulaşarak menisküste bütünlük kaybına neden olabilir, bu durumda menisküslerin yük dağılımındaki düzenleyici fonksiyonu bozulur. Radyal yırtık genellikle kompleks yırtıklarla ilişkilidir. Parsiyel radyal yırtık menisküs serbest kenarından başlayarak meniskal yapının tamamını etkilemeden sonlanır. MRG’de midkoronal görüntülerde menisküs ile tibia platosu kenarları arasındaki uzaklığın 3 mm’den fazla olması radyal yırtıklara sekonder oluşan perifere doğru menisküs protrüzyonunu desteklemektedir (18,19).

Lateral menisküste radyal yırtık insidansı oldukça düşük olup şiddetli travma sonucu oluşan spor yaralanmalarında ortaya çıkar ve sıklıkla menisküs gövde kesimi etkilenir. Medial menisküs posterior hornunda radyal yırtık sık görülür ve genellikle kronik dejenerasyona sekonder oluşan kompleks yırtıkların bir komponenti olarak izlenir (13).

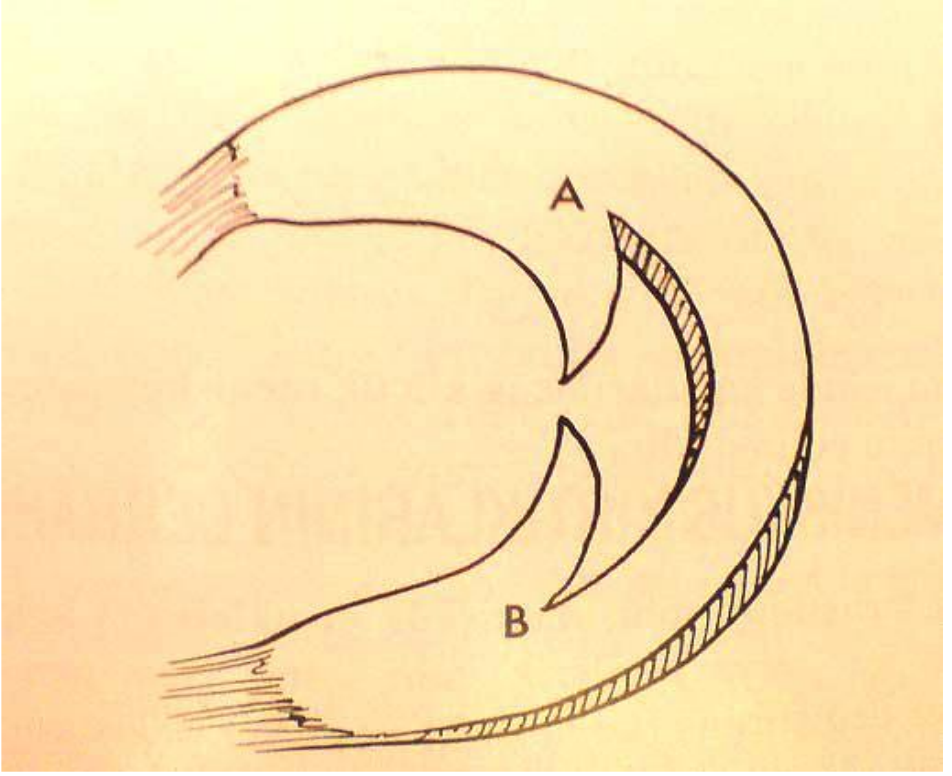
Radyal yırtık MRG’de dört şekilde bulgu verir. MRG’de sagittal kesitlerde normal menisküs ön ve arka boynuzu, koronal kesitlerde ise korpusu üçgen şekilli ve hipointens olarak görülürken radyal yırtıkta ise bu üçgen şeklin tepe kısmı kesilmiş gibi izlenebilir. Buna küntleşmiş üçgen işareti denir. Koronal ve sagittal kesitlerde; menisküste dikey yerleşimli lineer yüksek sinyalli alan saptanabilir.

Bu bulgu da yarıklanma işareti olarak adlandırılır. Ayrıca ardışık sagittal ve koronal kesitlerde merkeze veya periferik doğru ilerleyen yüksek sinyalli alan izlenebilir. Bu bulguya da ardışık yarıklanma işareti denir. Bir diğer bulgu olan hayalet menisküs işareti, koronal ve sagittal kesitlerde menisküsün yüksek sinyal intensitesi nedeniyle görülememesi diğer kesitlerde ise tekrar ortaya çıkması şeklinde saptanabilir (5, 20).

Oblik ve papağan gagası yırtıklar radyal yırtıkların alt grubu olup bu yırtıklar radyal yırtıklar gibi serbest, iç kenarda başlar ancak yönlerini değiştirerek menisküs içinde longitudinal olarak seyir gösterirler. MRG’de oblik yırtıklar hem radyal hem de longitudinal yırtıkların karakteristiklerini gösterirler. Oblik yırtıklar farklı seyir göstererek papağan gagası yırtıklarına ilerleyebilir (5, 11). Oblik yırtıklar genelde lateral menisküs korpusu ile arka boynuzu birleşim yerinde görülür. Yüksek rezolüsyonlu koronal imajlar, yırtığın lokalizasyonu ve uzanımı hakkında sagittal imajlardan daha iyi bilgi verirler (21).



Şekil 5: Radyal menisküs yırtığı. A-inkomplet, B-kopmlet, C-papağan gagasında denilen posterior veya anterior uzanımlı radyal yırtık (17)



Şekil 6: Oblik menisküs yırtığı. A, posterior oblik yırtık. B, anterior oblik yırtık (17)

Horizontal yırtık

Horizontal yırtıklar tibia platosuna paralel uzanır menisküsü üst ve alt segmentlere ayırır (22, 23). Horizontal yırtıklar en sık saptanan yırtık tipi olup medial menisküs posterior hornunda ve daha sık yaşlılarda görülen büyük oranda asemptomatik yırtıklardır. Çoğu horizontal yırtık menisküsün midhorizontal kısmının dejenerasyonu sonucu gelişerek inferior eklem yüzeyi ile ilişki gösterir. Horizontal yırtıklar MRG’de sagittal ve koronal görüntülerde net bir şekilde saptanabilir. Eğer defekt periferik kenar ile ilişkili ise sinovyal sıvı periferik meniskosinovyal alana sızarak parameniskal kist gelişimine neden olur (5, 24).

LONGİTUDİNAL YIRTIK

Longitudinal yırtıklar menisküsü medial ve lateral segmentlere ayıran ve tibia platosuna dik yerleşim gösteren yırtıklardır (22, 23). Parsiyel longitudinal yırtıklar tek eklem yüzeyine, tam kat longitudinal yırtıklar ise superior ve inferior eklem yüzeylerine uzanırlar. Bu yırtık tipi büyük oranda genç hastalarda travmatik süreçlere sekonder oluşmaktadır. (12, 22, 23). Menisküs gövde kesiminde yer alan longitudinal yırtıklar en iyi koronal kesitlerde, meniskal

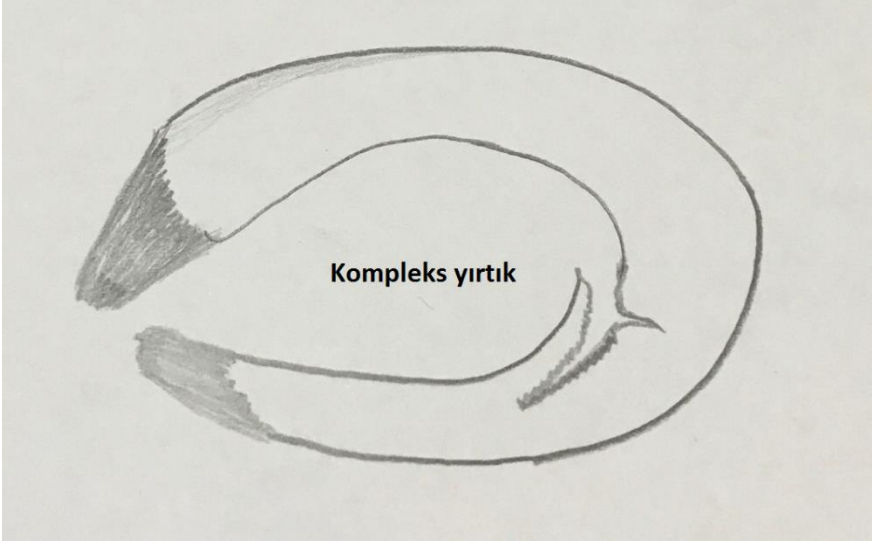
boynuzlarda ise en iyi sagittal kesitlerde izlenirler. Bu yırtıklar en sık arka boynuzlarda, orta ve dış 1/3 kesimden başlar (18, 20). En tipik lokalizasyonu medial menisküs arka boynuzu periferel 1/3 kesimidir. Popliteus tendonunun intraartiküler seyri, anterior transvers ligament ve meniskofemoral ligamentlerin insersiyonları longitudinal menisküs yırtığı ile karıştırılabileceği akılda tutulmalıdır (25, 26).

FLEP YIRTIK

Flep yırtıklar oblik seyir gösteren yırtıklardır(22). Flep yırtıklar superiora ya da inferiora yer değiştiren kısa bir segmenti bulunan horizontal yırtıklardır. Menisküs serbest kenarından başlayarak ayrılan parçası anstabil hale gelmekte ve femoral kondil ile tibia platosu arasında sıkışmaktadır. Meniskal fragman, superiora doğru inferiordan altı kat daha fazla oranda yer değiştirmektedir (23). Flep yırtıklar genellikle medial menisküs arka boynuzunda görülmekte olup sıklıkla menisküs inferior yüzeyi ile ilişkilidir. Arka boynuzun medial taraftaki normal üçgen görünümü bozulmuştur. MRG’de sagittal kesitlerde menisküste oblik seyirli artmış sinyal intensitesi izlenir (24, 27).

KOMPLEKS YIRTIK

Kompleks yırtıklar, yırtığın birden fazla planda uzandığı ve menisküsün fragmanlara ayrılmış haliyle izlenir.(22). Şiddetli bir travma sonrasında menisküste vertikal ve horizontal yırtık kombinasyonu sonucu oluşan yırtık tipidir (5, 33). Kompleks menisküs yırtığının en sık rastlanan tipi horizontal ve radyal yırtık komponentleri bulunan şeklidir. Kompleks menisküs yırtıklarının tama yakını dejeneratif süreçler sonucu ortaya çıkmaktadır (34).



Şekil 7. Kompleks yırtık (radial ve folep yırtık kombinasyonu)

KOVA SAPI YIRTIK

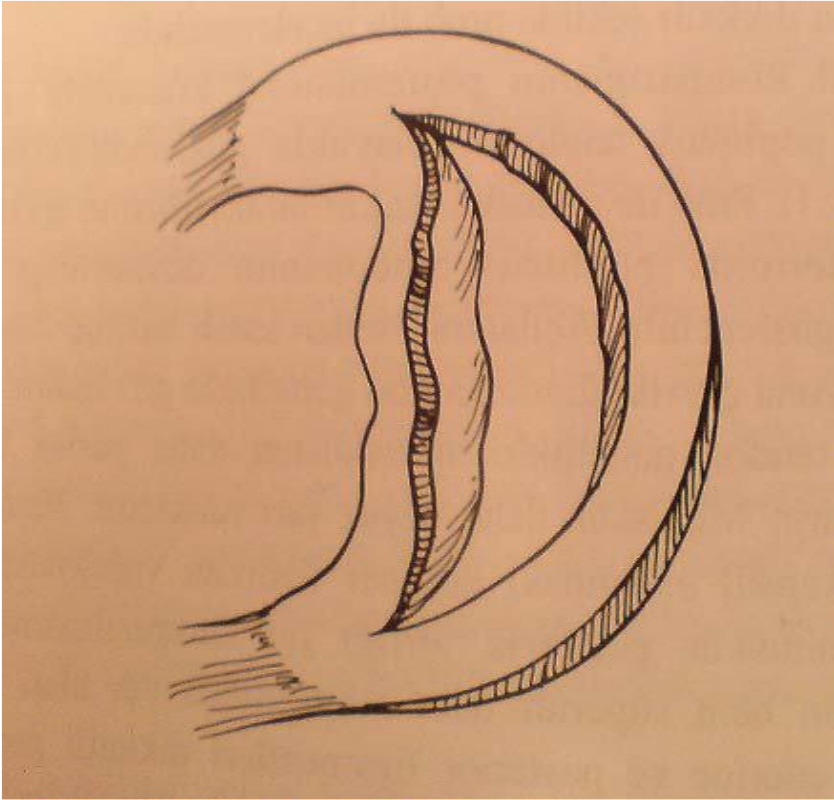
Bütün menisküs yırtıklarının %10'unu oluşturan kova sapı yırtık, interkondiler çentikte yer değiştirmiş meniskal fragmanın izlendiği longitudinal menisküs yırtığıdır (22). Tam kat longitudinal menisküs yırtıkları kova sapı yırtığı oluşmasına neden olmaktadır (5). Ayrıca oblik yırtıklar da nedenleri arasında bulunmaktadır.

Kova sapı yırtığı genç sporcularda akut travmaya ve spor yaralanmasına sekonder görülen klasik yırtık tipidir. Kova sapı yırtıkları menisküsün posterior insersiyon bölgesinden vertikal ya da oblik konfigürasyonda başlayarak menisküs içerisinde farklı derecelerde longitudinal olarak seyir gösterir. Medial menisküste daha fazla oranda izlenmektedirler (28-29).

Kova sapı yırtığının altı adet radyolojik görüntüleme bulgusu vardır. Bunlar çift PCL bulgusu, katlanmış menisküs bulgusu, papyon bulgusunun izlenmemesi, çift ön boynuz bulgusu, orantısız arka boynuz bulgusu ve PCL ile aynı görüntüde olmayan interkondiler çentikte menisküs fragmanının bulunmasıdır. Çift PCL bulgusu en tipik bulgu olup medial menisküs kova sapı yırtığında izlenir. Fragmente olan parça herhangi bir engelle karşılaşmadan ligamentin anterioruna yerleşir ve buna bağlı olarak sagittal kesitlerde çift PCL görünümüne neden olur. Lateral menisküs kova sapı yırtığında fragmente olan parça ACL tarafından engellenerek PCL düzeyine ulaşamaz ve menisküs arka boynuzundan fragmente olan parça ön boynuzu üzerine katlanır. Bu bulgu katlanmış menisküs bulgusu olarak adlandırılır. Menisküsün yer değiştirmemiş dış parçası normalden daha küçük boyutta olacağı için sagittal kesitlerde menisküs gövde kesimi ardışık iki

kesitte izlenemiyorsa bu bulgu normal menisküsün papyon bulgusunun izlenememesi anlamına gelmektedir. Bu bulgu; kova sapı yırtığı, menisküs gövdesindeki radyal yırtığı, postoperatif menisküsü veya deforme dejeneratif menisküsü düşündürür (23, 30).

Çift ön boynuz bulgusu; meniskal fragmanın aynı horizontal planda menisküs ön boynuzu komşuluğuna deplasmanı sonucu oluşur. Sagittal MRG’de, meniskal fragmanın posterosantral deplasmanı sonucu menisküs arka boynuzu santral kesimi periferal kesiminden daha geniş ve büyük olarak izlenir. Bu durum orantısız arka boynuz bulgusu olarak isimlendirilir. MRG’de kova sapı yırtığının en sık rastlanan bulguları interkondiler çentikte izlenen meniskal fragman ve menisküsün papyon işaretinin kaybolmasıdır (29, 31, 32).



Şekil 5: Kova sapı yırtık (17)

KAYNAKLAR

1. Sutton JB. Ligaments: their nature and morphology. 2nd ed. London;1897.
2. Jaureguito JW, Elliot JS, Lietner T. The effects of arthroscopic partial lateral meniscectomy in an otherwise normal knee: a retrospective review of functional, clinical, and radiographic results. *Arthroscopy*. Feb 1995;11(1):29-36.
3. Ege R. Diz Anatomisi. Diz sorunları, Editör Ege R. 1998;3:27-54.
4. Crues III JV, Ryu R, Morgan FW. Meniscal Pathology: The Expanding Role of Magnetic Resonance Imaging. *Clinical orthopaedics and related research*. 1990;252:80-7.
5. Thornton DD, Rubin DA, editors. Magnetic resonance imaging of the knee menisci. *Seminars in roentgenology*; 2000: Elsevier.
6. Sanders TG, Miller MD. A Systematic Approach to Magnetic Resonance
7. Arnoczky SP, Warren RF. The microvasculature of the meniscus and its response to injury: an experimental study in the dog. *The American journal of sports medicine*. 1983;11(3):131-41.
8. Peltier A, Lording T, Maubisson L, Ballis R, Neyret P, Lustig S. The role of the meniscotibial ligament in posteromedial rotational knee stability. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2015;23(10):2967-73.
9. Berquist TH. Knee In: Berquist TH, ed. *MRI of the musculoskeletal system*. 5. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams, 2005:303-430.
10. Stoller DW CW, Anderson LJ. The Knee in: Stoller DW, ed. *Magnetic Resonance Imaging in Orthopaedics & Sports Medicine*. 2. Baskı. Philadelphia: Lippincott1997. 257-307 p.
11. Jee W-H, McCauley TR, Kim J-M, Jun D-J, Lee Y-J, Choi B-G, et al. Meniscal tear configurations: categorization with MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(1):93-7.
12. Baxamusa T, Galloway M. Irreducible knee dislocations secondary to interposed menisci. *American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ)*. 2001;30(2):141-3.
13. Ozkoc G, Circi E, Gonc U, Irgit K, Pourbagher A, Tandogan RN. Radial tears in the root of the posterior horn of the medial meniscus. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2008;16(9):849-54.
14. O'Connor A, SHAHRIAREE H. Meniscal lesions and their treatment. *O'Connor's textbook of arthroscopic surgery Philadelphia*. 1984:p124.

15. Newman AP, Daniels A, Burks RT. Principles and decision making in meniscal surgery. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 1993;9(1):33-51.
16. Englund M, Roos EM, Roos HP, Lohmander LS. Patient-relevant outcomes fourteen years after meniscectomy: Influence of type of meniscal tear and size of resection. *Rheumatology* 2001; 40:631-639.
17. Shahriaree H. O'Connor's textbook of arthroscopic surgery, Philadelphia, JB Lippincott. 1984
18. Magee T, Shapiro M, Williams D. MR accuracy and arthroscopic incidence of meniscal radial tears. *Skeletal radiology*. 2002;31(12):686-9.
19. Magee T. MR findings of meniscal extrusion correlated with arthroscopy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008;28(2):466-70.
20. Harper KW, Helms CA, Lambert III HS, Higgins LD. Radial meniscal tears: significance, incidence, and MR appearance. *American Journal of Roentgenology*. 2005;185(6):1429-34.
21. Ege R. Diz Anatomisi iER, ed. Diz sorunları. Ankara: Bizim Büro Basımevi; 1998. 27-53, 139-205, 733-46 p.
22. De Smet AA, Nathan DH, Graf BK, Haaland BA, Fine JP. Clinical and MRI findings associated with false-positive knee MR diagnoses of medial meniscal tears. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191(1):93-9.
23. Rosas HG, De Smet AA. Magnetic resonance imaging of the meniscus. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2009;20(3):151-73.
24. Stoller DW. Magnetic resonance imaging in orthopaedics and sports medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
25. Ferris MH. Methodology in the Knee Arthrography. *Radiol Clin North Am* 1981; 197:269-275
26. Monllau JC, León A, Cugat R, Ballester J. Ring-shaped lateral meniscus. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 1998;14(5):502-4.
27. Deutsch A, Mink J, Fox J, Arnoczky S, Rothman B, Stoller D, et al. Peripheral meniscal tears: MR findings after conservative treatment or arthroscopic repair. *Radiology*. 1990;176(2):485-8.
28. Helms CA. The meniscus: recent advances in MR imaging of the knee. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(5):1115-22.
29. Dorsay TA, Helms CA. Bucket-handle meniscal tears of the knee: sensitivity and specificity of MRI signs. *Skeletal radiology*. 2003;32(5):266-72.
30. Crues 3rd J, Mink J, Levy T, Lotysch M, Stoller D. Meniscal tears of the knee: accuracy of MR imaging. *Radiology*. 1987;164(2):445-8.

31. Ververidis A, Verettas D, Kazakos K, Tilkeridis C, Chatzipapas C. Meniscal bucket handle tears: a retrospective study of arthroscopy and the relation to MRI. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2006;14(4):343-9.
32. Aydingöz Ü, Firat AK, Atay AÖ, Doral NM. MR imaging of meniscal bucket-handle tears: a review of signs and their relation to arthroscopic classification. *European radiology*. 2003;13(3):618-25.
33. Ruff C, Weingardt J, Russ P, Kilcoyne R. MR imaging patterns of displaced meniscus injuries of the knee. *AJR American journal of roentgenology*. 1998;170(1):63-7.
34. Rubin DA, Paletta Jr GA. Current concepts and controversies in meniscal imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2000;8(2):243-70.

8. Bölüm

Sağlık Turizmi ve Türkiye'nin Mevcut Durumu

Hicran ÖZDEMİR ¹

1.GİRİŞ

Sağlık kavramı, yalnızca insanların refahı değil aynı zamanda ekonomik kalkınma ve uluslararası rekabette de oldukça önemli bir husustur. Dünya nüfusu hızla artmakta, ihtiyaçlar değişmekte, özellikle teknoloji kullanımının yaygınlaşması sebebiyle çeşitli sektörlerde ülkeler arasında ticaret hızla gelişmektedir.

Sağlık turizmi, insanların sağlık hizmeti almak amacıyla ulusal ya da uluslararası seyahatlerini ifade eden bir turizm çeşididir. İnsanların artan eğitim ve gelir düzeylerine bağlı olarak daha kaliteli ve nitelikli sağlık hizmeti almak istemeleri, küresel anlamda ulaşım imkanlarının iyileşmesi gibi çeşitli faktörler sağlık turizmini yaygınlaşmasında önemli bir etkidir. Aynı zamanda akreditasyon bilincinin dünya genelinde yaygınlaşması sağlık hizmetlerinde rekabet olgusunu artık ciddi bir seviyeye çıkarmış buda ülkelerin daha kaliteli ve çeşitli sağlık hizmeti sunumuna neden olmuştur.

Birçok ülke vermiş olduğu sağlık hizmetinin yanında, sağlık turisti olarak ülkesine giriş yapan bireylerin ülke sınırlarında daha fazla kalmasını sağlayarak sağlık hizmeti gelirlerine ek bir turizm geliri de elde etmektedir.

Termal kaynaklar, spa merkezleri, ileri teknolojiye sahip sağlık tesisleri ve uluslararası akreditasyon standartlarına yönelik belgeler, Türkiye'nin sağlık turizmi alanındaki rekabet gücünü artırmaktadır. Bu bağlamda sağlık turizmi, sadece insanların sağlık hizmetine erişimini kolaylaştıran bir unsur değil; aynı zamanda ekonomik kalkınma, sağlık hizmetlerinde kalite artışı ve uluslararası ilişkiler açısından stratejik bir sektördür.

Bu bölümde, sağlık turizminin ne ifade ettiği, tarihçesi, çeşitleri ve Türkiye'deki gelişimi ele alınmaktadır.

¹ Doktora Öğrencisi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, hicranbozkrt@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6702>

2.SAĞLIK TURİZMİ KAVRAMI

Sağlığın en yaygın kabul gören tanımı Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1946 yılında yaptığı tanımıdır. Buna göre sağlık sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, beden, ruhen ve sosyal yönden tam iyilik halidir (WHO, 1946). Başka bir tanıda da sağlık "Yalnızca belirli bir toplumdaki bireylerin hastalığının, sakatlığının ve rahatsızlığının olmaması değil, aynı zamanda toplumdaki kişilerin ruhsal, akılsal, ekolojik, kültürel, fiziksel, ekonomik, toplumsal açıdan tam bir huzur, denge, iyilik ve uyum içinde bulunma hali olarak tanımlamıştır (Cantürk, 2012).

Sağlık turizmi kavramı olarak “seyahat etmek amacı ile ikamet ettiği yerleşim yerinin dışında konaklayarak sağlığını korumayı veya yeniden kazanmayı amaçlayan bireylerin gerçekleştirdiği turizm çeşididir” (Kördeve, 2016).

Sağlık turizmi, insanların sağlık hizmetlerine ulaşımını kolaylaştıran ve ülkeler arasında bilgi ve teknolojinin transferine de zemin hazırlayan özel bir alandır. Ekonomik olarak döviz girdisi sağlayarak ülkelerin milli gelirine de oldukça katkı sağlamaktadır (Hanefeld vd., 2015). Aynı zamanda rekabet konusunda da bir artış olacağı için ülkelerin sağlık altyapılarını geliştirmelerinde itici güç rolü oynar, istihdam olanaklarını artırır, sağlıkta kalite standartlarının da yükselmesi konularında katkıda bulunmaktadır (Smith ve Forgiione, 2007).

Birçok hasta için, özellikle kendi ülkelerinin ulusal sağlık sigortası tarafından karşılanmayan veya sınırlı veya hiç sigorta kapsamı olmaması nedeniyle yüksek cepten harcamalar gerektiren prosedürler için, yurtdışındaki tedaviler alternatif tedavi seçenekleri arayanlara kıyasla önemli ölçüde daha ucuz olabilmektedir (Zhong vd., 2021). Bu amaçla başka bir ülkeye seyahat eden bireyler sağlık hizmetlerine ek olarak istekleri doğrultusunda dinlenme ve eğlenme gibi sosyal ihtiyaçlarını da gidermek isteyebilirler (Özdemir vd., 2017). Bu sayede insanlar sağlığını her çeşit tedavi ve iyileştirmeyi içeren uygulamaların seyahat ve konaklama hizmetleri ile birleştirilerek sunulan bir hizmet almaktadırlar.

Fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlığın teşviki, istikrarı ve iyileştirilmesi de dahil olmak üzere çok sayıda fayda sunan sağlık turizmi genel yaşam kalitesini de artırma konusunda fayda sağlamaktadır (Gkinton vd., 2022).

Yunanlılar ve Romalılar kaplıca turizminin ve dolaylı olarak sağlık turizminin öncüsü olarak kabul edilmektedir. Ancak ilerleyen zamanlarda Asya ülkeleri bu sektörün öncüsü haline gelmiştir (Fleuret, 2022).

2.1 SAĞLIK TURİZMİNİN TARİHÇESİ

İnsanların sağlık amacı ile seyahatleri M.Ö. 500'lü yıllara dayanmaktadır. Bu alandaki ilk arkeolojik bulgular M.Ö. ilk bin yılın üçüncü çeyreğinde insanların tedavi amacı ile seyahat ettiklerini desteklemektedir (Kevan, 1993).

Sağlık turizminin tarihi Antik Çağ'a kadar uzanmaktadır. Kanıtlar, günümüz İsviçre'sinden çeşitli dağ kabilelerinin, kendi görüşlerine göre terapötik özelliklere sahip olan kaplıcalarda dinlenmek için eski Alman ve Fransız kolonilerine seyahat ettiğini göstermektedir. Kaplıcalar ve Yunan tıbbi tesisleri, tıbbi turizme adanmış ilk merkezlerdir. O zamana kadar yoga ve ayurvedik ilaçlar iyi bir şekilde yerleşmiş şekildedir ve Batı dünyasında çok fazla ilgi görmektedir. Sanayi Devrimi, tıbbi endüstride yeni teknolojinin ve ilerlemelerin tanıtımını hızlandırmış, 20. yüzyılın sonuna doğru da Amerika Birleşik Devletleri tıbbi bakım için yurtdışına seyahat eden hastalar için önemli bir destinasyon haline gelmiştir. Yirmi birinci yüzyıl yaklaşırken, sağlık turizmi sektörü giderek daha fazla entegre ve koordineli hal almış ve bağımsız bir alan olarak dünya genelinde kendine yer edinmiştir (Connel, 2006).

İslam kültürlerinde de yabancılar için çeşitli sağlık hizmetleri söz konusudur. Kahire'de 1248 yılında inşa edilen Mansuri Hastanesi o dönemde dünyanın en büyük ve en gelişmiş hastanesi olma özelliğini göstermektedir. Tedavi için başvuran herkese ücretsiz sağlık hizmeti verildiği ve hastanede hizmet veren sağlık personellerinin maaşlarının vakıf tarafından ödendiği bilinmektedir (Karakoç, 2017).

İlk çağlardan beri faydaları bilinen kaplıcalar, turizm ve sağlık arasındaki bağların temelini oluşturmaktadır. Aynı zamanda antik çağlarda din ve sağlık neredeyse iç içedir. Modern tıbbın temellerini atan Hipokrat insanları yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları üzerinde yaşadıkları coğrafyanın etkisi olduğunu savunmaktadır. Buna bağlı olarak hastalıkların çevresel ve davranışsal olarak oluşabileceğini ileri sürmüştür. Ve insanlar Hipokrat'ın tavsiyelerini dikkate alarak mevsimsel olarak göç seyahatler yapmaya (hac ziyaretleri, kaplıca ve temiz hava terapileri) başlamışlardır. Böylece insanlar yaşamış oldukları doğal ortamlarından uzaklaşarak kendilerini fiziksel ve ruhsal anlamda daha iyi hissedebilecekleri etkinlikler yapmaya başlamışlardır (Fleuret, 2022).

Türklerin oldukça önemseydiği hamam kültürü de medikal turizm kapsamında değerlendirilmektedir. Özellikle Selçuklu Devleti'nin 11. yy'da Anadolu'ya giriş yapmasıyla başlayan süreçte harap olmuş tesisler onarılmış ve yenileri inşa edilmiştir. Kaplıca kullanımı ve inşası Osmanlı döneminde zirveye ulaşmıştır. Bu dönemin en gözde kaplıcaları Kanuni Sultan Süleyman'ın damadı Rüstem Paşa tarafından Bursa'ya yaptırılmıştır. Bu yapıların en önemlileri; Kaynarca

Kaplıcası, Kükürtlü Kaplıca, Armutlu Kaplıcaları ve Kara Mustafa Paşa Kaplıcası şeklindedir (Buldukoğlu, 2014).

20.yüzyılın sonuna doğru Asya ülkelerinde ekonomik kriz yaşanması Asya ülkelerini turizme yöneltmiştir. Hindistan ve Tayland gibi ülkeler çok düşük fiyatlarla sağlık hizmeti sunmaya başlamış ve Amerika Birleşik Devletleri menşeli sağlık şirketleri ortaklıklar kurarak sağlık hizmeti durakları haline gelmiştir (Dökme, 2016).

Son yıllarda, genellikle gelişmiş ülkelere gelişmekte olan ülkelere sağlık turizmi amaçlı seyahatler gerçekleşmiş olsa da bugün insanlar gelişmiş ülkelere de sağlık amacıyla seyahatlere katılabilmektedirler (Reddy ve Brannon, 2010). Sağlık turizmine olan talebin önemli ölçüde artış göstermesi, 21. yüzyılda gelişen teknolojik ilerlemeler, rekabetin artması ve fiyatların makul seviyelere inmesi, sağlık ve tedavi hizmeti veren işletme sayısının artması sonucunda insan hayatına verilen kıymet, güvenilir bir şekilde artmıştır (Yirik, 2014).

2.2 SAĞLIK TURİZMİ ÇEŞİTLERİ

2.2.1 Medikal Turizm

Medikal turizm, hastaların tıbbi tedavi aldıkları süre boyunca istediği tatil organizasyonu gibi diğer faaliyetleri de içine alan bir seyahat türüdür (Altes, 2005). Tıbbi tedavi amaçlı başka bir ülkeye yolculuk eden ve bu seyahati bir tatil ile koordine eden ya da tatilleri esnasında bazı tıbbi tedavileri alan kişiler, medikal turist olarak nitelendirilmektedir (Cohen, 2008).

McKinsey (2008) raporunda, medikal turistleri; acil durumlarda sağlık hizmeti alan hastalar, wellness turistleri (masaj ya da akupunktur için seyahat eden insanlar), bulundukları ülkede sağlık hizmetine başvuruda bulunan gurbetçiler, en yakın uzaklıktaki komşu bölgelerde sağlık hizmeti için yolculuk eden hastalar dışında yabancı ülkelere tedavi almak için giden bireyler olarak tanımlanmıştır (Ehrbeck, 2008).

Medikal turizm uygulamada diğer sağlık turizmi çeşitlerinden daha çok çaba gerektirmektedir. Hizmet verecek personelin yabancı dil bilmesi, uluslararası standartlara uygun hizmet vermesi gerekmektedir. Ve aynı zamanda sadece hastalara değil hasta yakınlarına da gerekli ilgi gösterilerek memnuniyetin her anlamda sağlanmasını mümkün kılmaları gerekmektedir (Connell, 2006).

Cerrahi operasyonlar, kanser tedavileri, organ nakli, ortopedik işlemler gibi hastane temelli sağlık hizmetlerini kapsayan medikal turizm özellikle gelişmiş ülkelerdeki pahalı sağlık hizmetleri, gelişmekte olan ülkelere yoğun bir sağlık hizmeti talebi oluşturmaktadır (Connell, 2013).

Kendi yaşadıkları ülkelerde mevcut olmayan ya da diğer ülkelerde daha uygun fiyatlı tıbbi, cerrahi veya diş bakımı arayan insanların başka bir ülkeye seyahat

etmesini kolaylaştıran bir sektördür. Dijitalleşmeye bağlı olarak iletişimde hızlı iyileşmeler ve uluslararası seyahatin kolaylığı bu sektörün büyümesini kolaylaştırmıştır (Cesario, 2018).

2.2.2 Termal ve Kaplıca Turizmi

Termal turizm, kişilerin farklı özellikteki sağlık sorunlarıyla birlikte, şifa bulma, dinlenme, kendini daha iyi hissetme ihtiyacı nedeni ile konaklama hizmetlerini içine alacak şekilde termal kaynaklardan faydalanmak amaçlı sürekli ikamet ettikleri yer dışından başka bir yere seyahat etme anlamına gelmektedir (Aydın vd., 2011). Termal turizmde soğuk ve sıcak mineralli suların sağlık amaçlı içme suyu olarak ve farklı amaçlarla kullanımını söz konusudur. Bu amaçları gerçekleştirirken aynı zamanda ulaşım konaklama gibi faktörleri de barındıran çok yönlü bir turizm çeşididir (Doğaner, 2001). Bu sayede insanlar doğal suların ısı, mineral ve radyoaktif özelliklerinin sağlık amaçlı kullanılması ve bu faaliyetlerin bilimsel yollarla uygulanmasından faydalanabilmektedir.

Termal turizm, çamur banyosu, su banyosu gibi yöntemlerinin kullanılmasına ek olarak fizik tedavi, rehabilitasyon, egzersiz, ve diyet gibi destekleyici olan tedavilerle birleştirilmesi ile yapılan kür hizmetlerinin yanında termal sularının rekreasyon ve dinlendirici olarak kullanımı ile oluşan bir turizm çeşididir. Termal turizm çeşitli yöntemlerle yapılmaktadır. Bunlar (Altındış, 2015; Çontu, 2006);

Kür; Tedavi etkeninin belirli sürelerde tekrarlanarak, düzenli aralıklarla, belirlenen dozda, seri bir şekilde uygulanmasıdır.

Talassoterapi; Doktor gözetimi altında güneş ve deniz suyu iklimi unsurlarının koruyucu, tedavi edici veya kür amaçlı uygulanan tedavi yöntemidir.

Hidroterapi; Kısaca su ile yapılan tedaviler olarak tanımlanmaktadır. Daha geniş bir ifade ile termomineral sular ile hidroterapi olanaklarının bulunduğu havuz veya banyolarda uygulanan tedavileri kapsamaktadır.

Kaplıca Tedavisi; Toprak, yer altı, deniz kaynaklı termal su, çamur gibi iklimsel unsurların tedavi yöntemi olarak kullanılmasını ifade etmektedir.

Termal su kaynakları, spa merkezleri ve kaplıcalarda sunulmakta olan tedavi ve dinlenme hizmetlerini içerir. Özellikle romatizmal hastalıklar, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları için tercih edilir (TÜRSAB, 2020).

Termal kürler için yaklaşık on iki terapötik uygulama tanımlanmıştır. Bu kürler kemoterapi ve romatizma gibi hastalıkların yanı sıra başka tedavilerinde tamamlayıcısı olarak reçete edilebilmektedir. Termal uygulamalar temelinde bir Avrupa olgusudur ve özellikle Budapeşte ve bazı gelişmiş Avrupa şehirlerinin tercih edilmesinde ciddi anlamda etkilidir (Canista, 2015).

Termal ve kaplıca turizmi; rehabilitasyon ve dinlenme amacıyla termal kaynakların kullanılmasıdır. Daha çok romatizmal hastalıklarda tercih edilmektedir (Mathieson ve Wall, 1982).

2.2.3.Yaşlı ve Engelli Turizmi

Yaşlı turizmi, bakıma muhtaç yaşlı kişilerin sağlık ihtiyaçlarını gidermek amacıyla farklı ülkelere seyahatleri şeklinde ifade edilmektedir (Çetinkaya ve Zengin, 2009). Engelli turizmi ise; engelli kişilerin gerçekleştirmiş olduğu turizm faaliyeti şeklinde ifade edilmektedir (Buhalis ve Darcy, 2011).

Yaşlı ve engelli turizmi; yaşlı bireylerin bakım hizmetleri, uzun süreli konaklama ve rehabilitasyon hizmetlerini kapsamaktadır. Ayrıca engelli bireylere özel sağlık ve sosyal hizmetler de bu kapsamdadır (Öztürk ve Erdem, 2019).

Onlarca yıldır, gelişmiş ülkelerin büyük bir kısmı nüfuslarının giderek yaşlanmasıyla karşı karşıyadır. Bugün, dünya nüfusunun %8'inden fazlası 65 yaşın üzerindedir ve 100 yaşına ulaşan insan sayısı tarihteki en yüksek seviyededir (Robine, 2021).

İleri yaşlara yönelik belirlenen turizm kapsamında psikolojik ve sosyal rehabilitasyon programları da söz konusudur. Bu amaçla yurt içinde ve yurt dışında programlar düzenlenmektedir. Tatil köyleri, huzur evleri, bakım evleri ve gereksinim duyulan başka tesislerde bu kapsama alınmaktadır (Akarcalı, 2016).

Ülkemizde de dünyanın genelinde olduğu gibi yaşlı nüfus hızla artmakta ve nüfus artış hızı hızla düşmektedir. Eğitim seviyesinin yükselmesi, işsizlik, savaşların artması bu durumun başlıca nedenlerindendir. Yaşlı nüfus bir ülkenin en büyük problemlerindendir. Çünkü yaşlılığa bağlı kronik hastalıklar sağlık sistemini olumsuz anlamda etkilemektedir. Buda yoğun bir talep oluşturmakta ve sağlık hizmetlerinde belirli alanda yığılmalara ve hizmet sunumunda aksamalara neden olmaktadır.

2019 ve 2024 yıllarının nüfus yapısı incelendiğinde 2024 yılında Türkiye'deki yaşlı nüfusun toplam nüfusun %10 unu geçtiği belirlenmiştir. Yaşlı nüfus, diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bir hızla artış göstermektedir(TÜİK, Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi, 2019, 2024). Türkiye 2011 yılında Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı kurulmuş ancak yaşlı nüfusunun hızla artmasına bağlı olarak bu başkanlığın altında “ileri yaş ve engeli turizm şubesi” oluşturulmuştur (Sağlık Bakanlığı, 2025).

3. TÜRKİYE'DE SAĞLIK TURİZMİ

Daha uygun fiyat, daha kısa bekleme süreleri, daha kaliteli sağlık hizmeti alma isteği günümüzdeki sağlık turizmi sektörünün temelini oluşturmaktadır. Türkiye,

coğrafi konumu, güçlü sağlık altyapısı, nitelikli sağlık personeli ve rekabetçi fiyatları ile sağlık turizmi alanında önemli bir merkez hâline gelmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2023). Sağlık Bakanlığı'nın desteklediği Sağlıkta Dönüşüm Programı ile birlikte özel hastanelerin uluslararası hasta kabul kapasitesi artmış ve medikal turizm alanında önemli yatırımlar yapılmıştır.

Türkiye; yaklaşık 1 milyar insana ve 57 adet ülkeye hitap eden oldukça ritik bir coğrafi konumdadır. Dünyanın en fazla noktasına uçuş yapan(120 ülke, 299 şehir, 302 havalimanı) ulusal havayolu markası olan Türk Hava Yolları sayesinde Türkiye, sağlık turizmi konusunda ideal bir bölge olarak bilinmektedir (USHAŞ, 2025).

Aynı zamanda Türkiye; Avrupa, Orta Doğu, Afrika ve Orta Asya ülkelerine yakın konumda olması, akredite edilen hastane ve klinik sayısının artış göstermesi, Termal kaynaklar bakımından dünyanın ilk 7 ülkesi arasında yer alması (TÜRSAB, 2020), sağlık turizmi alanında önemli bir destinasyon olmasında oldukça etkilidir.

2003 yılında başlatılan sağlıkta dönüşüm programı sayesinde topluma yüksek kaliteli sağlık hizmeti sunumu konusunda büyük bir adım atılmıştır. Türkiye'nin bu dönüşüm programı ile sağlık turizmi alanında komşu ülkeler başta olmak üzere dünyada ileri düzeyde sağlık hizmeti sunan ülkeler arasına girmektedir.

Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı çatısı altında Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı, ülkedeki sağlık turizmi faaliyetlerine yönelik tüm iş ve işlemleri, kurumlar arası işbirliklerini ve sağlık turizminin daha ileri bir seviyeye taşınması için çalışmalarını sürdürmektedir. 31 Mart 2010 tarih ve 18529 sayılı Makam oluru ile "Sağlık Turizm Birimi" kurulmuş olup; birim 05.05.2011 tarihinde Sağlık Turizmi Koordinatörlüğü adıyla Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne devredilmiştir. 05.05.2011 tarihinde Sağlık Turizmi Koordinatörlüğü adıyla Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne devredilmiştir. Ardından 02.11.2011 sayılı Resmi Gazete ile 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname gereği Bakanlıktaki yeniden yapılandırma kapsamında, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesine Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı olarak yapılandırılmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2019).

10.01.2020 tarihli ve 244 sayılı "Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Daire Başkanlıklarının Görevlerine Dair Yönerge" kapsamında oluşturulan Sağlık Turizmi Dairesi Başkanlığının (Uluslararası Sağlık Turizmi ve Turistin Sağlığı Hakkında Yönetmelik, 2025);

- Sağlık turizmi ve turistin sağlığı konularında gerekli hizmet planlamasını yapmak ve izinleri vermek
- Sağlık turizmiyle ilgili ilgili kurum ve kuruluşlarla birlikte koordineli bir şekilde yürütmek,

- Yurt dışından sağlık hizmeti almak amacıyla ülkemize gelen hastaların memnuniyet düzeylerini yüksek tutmak,
- Uluslararası sağlık hizmetleri anonim şirketi(USHAŞ) ile koordinasyonu sağlamak şeklinde görevleri söz konusudur.

Ülkemizde 20 Haziran 2025 tarihi itibarıyla sağlık turizmi yetki belgesine sahip; 656 Hastane, 197 Tıp merkezi, 3316 yetkili muayenehane mevcuttur (Sağlık Bakanlığı, 2025).

2023 yılı içerisinde Türkiye'yi tercih eden sağlık turisti sayısı 1,4 milyon kişiye; sağlık hizmet ihracatı ise 2,3 milyar dolardır. Ülkemiz, medikal turist tercihlerinden oldukça cazip bir konumdadır ve dünya ülkeleri arasında 7. sırada yer almaktadır (T.C. Ticaret Bakanlığı, 2025).

Türkiye'ye gelen sağlık turistlerinin en fazla göz hastalığı için tercihte bulunduğu belirlenmiş ve il bazlı sıralamada ise İstanbul, Antalya ve Ankara şeklinde olduğu görülmektedir. (TÜRSAB, 2022). Bu illerde aynı zamanda doğal ve tarihi güzelliklerinin yanı sıra turizmin de oldukça gelişmiş olduğu yerlerdir. Ulaşım koşullarının da cazip olması bu illerin hem sağlık alt yapısı hem de turizm anlamında gelişmesinde etkili önemli bir husustur.

Her yıl ülkemize gelen turist sayısı önemli ölçüde artmaktadır. Ülkemize yaklaşık; 2015 yılında 395 bin, 2016 yılında 41 bin, 2017 yılında 467 bin, 2018 yılında 595 bin, 2019 yılında 701 bin, 2020 yılında 408 bin, 2021 yılında 670 bin, 2022 yılında 1 milyon 258 bin ve 2023 yılında 746 bin sağlık turisti ziyaret etmiş ve sağlık hizmeti almıştır (USHAŞ, 2023).

2020 sonrasında ülkemiz; saç ekimi, diş estetiği, tüp bebek tedavisi, göz cerrahisi ve ortopedi alanlarında uluslararası hastaların yoğun olarak tercih ettiği bir ülke hâline gelmiştir (Erdoğan & Yıldırım, 2021). Termal turizm açısından ise Afyonkarahisar, Yalova, Denizli ve Kütahya gibi iller ön plana çıktığı görülmektedir (TÜRSAB, 2020).

Ülkemiz sağlık turizmi konusunda yükselen bir değer olmakla birlikte bazı dezavantajlı olduğu noktalar söz konusudur. Bunlar;

- Uluslararası Tanıtım Eksikliği; Türkiye, Sağlık turizmi alanında bazı ülkelerle karşılaştırıldığında daha az bilinir durumdadır. Bu konuda etkili ve hedefe odaklı tanıtım faaliyetlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Yılmaz ve Çelik, 2022).
- Dil ve İletişim Sorunları; Yabancı hastaların sağlık hizmeti alırken karşılaşmış olduğu iletişim problemleri, memnuniyeti olumsuz anlamda etkileyen bir husustur (Kaya, 2021). Bu durum hastaların tedavi sürecine aktif katılımını engellemektedir. Buda kalite standartları açısından istenmeyen bir durumdur.

- Hizmet Standartlarının Yaygınlaştırılması; Akreditasyon ve kalite standartları konularında gelişmiş ve büyükşehirlerde bir farkındalık olsa da henüz ülkenin tamamında benimsenen bir kalite anlayışı mevcut değildir.

4.SONUÇ

Türkiye'nin sağlık turizmi, Kültür ve Turizm Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı tarafından yönetilmektedir. Bakanlıklar, hasta sayısını artırmak için özel hastaneleri desteklemek, hastaların ve refakatçilerinin tıbbi olmayan ihtiyaçlarını karşılamak ve tıbbi hizmet sunumunda uzman yetiştirmek gibi stratejiler geliştirmiştir. Tedavi süreci boyunca ülkede faaliyet gösteren birçok aracı şirket, çevrimiçi hasta kabulü yapmakta ve hastalara sevk için elektronik tıbbi vize verilerek ülkeye girmeden önce çevrimiçi konsültasyonlar yapılmaktadır. Aracı şirketler, tüm tedavi süresi boyunca sağlık turistlerinin yanında olup uluslararası hastalara refah ve tıbbi hizmetler sunmaktadır. Türkiye'de sağlık turistlerine sunulan en önemli hizmetler arasında organ nakli, tüp bebek tedavisi ve kardiyoloji, ortopedi ve kilo verme gibi cerrahi hizmetler yer almaktadır. Hastaların karşılaştığı zorluklar arasında Türkiye'ye ulaşım, beslenme ihtiyaçlarının hastanede sunulan beslenme hizmetleriyle uyuşmaması ve sağlık ekibiyle iletişim yer almaktadır (Raooft vd.,2024; Sağlık Bakanlığı, 2025).

Türkiye'deki sağlık kuruluşları, büyük şehirler başta olmak üzere sağlık turizminin yoğun olduğu bölgelerde (İstanbul, Antalya, İzmir, Ankara gibi) ileri teknoloji ile dizayn edilmiş modern hastaneler ve tıbbi merkezler olarak yapılandırılmıştır. Türkiye'de özel hastanelerin büyük bölümü uluslararası akreditasyonlar (JCI, TEMOS vb.) alarak kalite standartlarını artırmış durumdadır (Kaya, 2021). Bu durum da doğrudan yabancı hastaların Türkiye'yi tercih etmesinde önemli rol oynamaktadır.

Günümüzde bireyler eskiye nazaran daha iyi koşullarda seyahat etmekle beraber farklı tatil tecrübeleri edinmek için arayışındadırlar. Uzun bekleme süreleri, yüksek maliyetler, sigortasızlık ve buna ek olarak bazı hastalıkların sigorta kapsamından çıkarılması, değerinden az yapılan sigorta sonucu kapsam problemleri bazı insanları tıbbi bakım ve tedavi için başka ülkelere gitmeye zorlamaktadır. Bu durum, yerel sağlık sistemlerinin uygun seçenekleri sağlamadığı için insanların dış kaynaklara talebinin artmasına neredeyse zorunlu olarak sağlık turizminin doğmasına neden olmuştur (Güleç, 2011). Toplum yaşlandıkça insanlar bedenlerinin iyileşmesine izin verirken fiziksel ve ruhsal durumlarını iyileştirecek çeşitli aktif eğlence biçimleri arayışı içindedirler (Erfurt-Cooper ve Cooper, 2009).

Sağlık turizmi bireyler ve ülkeler açısından çok boyutlu kazanımlar sunan stratejik bir alandır. Türkiye, sahip olduğu doğal kaynaklar, gelişmiş sağlık

hizmetleri ve nitelikli insan gücü ile bu alanda potansiyelini her geçen gün artırmaktadır. Gelecekte daha sürdürülebilir, dijitalleşmiş ve hasta odaklı sağlık turizmi modelleriyle Türkiye'nin küresel sağlık turizmi pazarındaki payını daha da artırması beklenmektedir (WHO, 2013; Sağlık Bakanlığı, 2023).

Türkiye'nin sağlık turizmi, hastaların ilgisini artırmak için özel hastaneleri desteklemek, hastaların ve refakatçilerinin tıbbi olmayan ihtiyaçlarına yanıt vermek ve tıbbi hizmet sunma konusunda uzmanlar yetiştirmek gibi stratejiler geliştirmeye yönelik faaliyetler söz konusudur. Tedavi süreci boyunca ülkede birçok aracı şirket faaliyet göstermekte ve çevrimiçi hasta kabulü yapmakta ve hastaların sevk edilmesi için elektronik tıbbi vize verilerek ülkeye girmeden önce çevrimiçi danışmanlık yapılmaktadır. Bu şirketler şirketler, tüm tedavi süresi boyunca sağlık turistlerinin yanındadır ve uluslararası hastalara refah ve tıbbi hizmetler sunmaktadır. Türkiye'de sağlık turistlerine sunulan en önemli hizmetler arasında organ nakli, tüp bebek tedavisi ve kardiyoloji, ortopedi ve kilo kaybı gibi cerrahi hizmetler yer almaktadır. Ancak hastalar; ulaşım, beslenme tarzlarının sağlık tesislerindeki beslenme hizmetleriyle uyumaması, iletişim gibi sorunlar yaşamaktadır (Raooft vd., 2024).

Türkiye'de sağlık turizmi, sağlık alanında uluslararasılaşma konusunda bir avantaj sağlarken aynı zamanda ekonomik kalkınmaya da önemli katkılar sunmaktadır. Sağlık turizmi çeşitli alt türleri sayesinde farklı ihtiyaçlara cevap vermektedir. Türkiye gelişmekte olan ve coğrafi konumu itibarıyla stratejik konumlu bir ülkedir. Bu sebeple sağlık turizmi gibi önemli bir alandaki gelişimi ülkenin kalkınması açısından ve sağlık hizmetlerinde kalite ve akreditasyonun gelişmesi açısından da oldukça önem arz eden bir husustur.

KAYNAKÇA

- Akarcalı, S. (2016). *Tüm yönleriyle sağlık turizmi Katar ülke raporu*. Sağlık Bakanlığı Sağlığın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü.
- Altındış, M. (2015). *Termal turizm*. Nobel Yayıncılık.
- Aydın, A. H., & Ethem, T. (2011). *Küreselleşme sürecinde Türkiye'de yerel yönetim yasalarında yerel özerklik*. Seçkin Yayıncılık.
- Buhalis, D. (2011). From disabled tourists to accessible tourism. In D. Buhalis & S. Darcy (Eds.), *Accessible tourism: Concepts and issues* (pp. 1–20). Channel View Publications.
- Buldukoğlu, S. (2014). *Sağlık turizminin Türkiye'deki yeri ve önemi* (Yüksek lisans tezi). Ufuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Canista, P. (2015). *Où en est-on de la reconnaissance de la médecine thermale au niveau?*
- Cantürk, Ö. (2012). *Sağlık sektöründe hizmet konumlandırması: Ankara ilinde kamu hastanesi uygulama örneği* (Yüksek lisans tezi). Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Cesario, S. K. (2018). Implications of medical tourism. *Nursing for Women's Health*, 22(3), 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2018.04.002>
- Cohen, E. (2008). Medical tourism in Thailand. *AU-GSB e-Journal*, 1(1), 24–37.
- Connell, J. (2006). Medical tourism: Sea, sun, sand and surgery. *Tourism Management*, 27(4), 93–100.
- Connell, J. (2013). *Medical tourism*. CABI.
- Çelik, A. (2009). *Sağlık turizmi kapsamında termal işletmelerde sağlık hizmetleri pazarlaması ve algılanan hizmet kalitesi: Balçova Termal İşletmesinde bir uygulama* (Yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Çetinkaya, T., & Zengin, B. (2009). Yaşlı bakımı ve turizm. *Panel Bildiri Kitapçığı*, 172–181. Sakarya.
- Çontu, M. (2006). *Alternatif turizm çeşitleri ve Kızılcahamam termal turizmi örneği* (Yüksek lisans tezi). Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu.
- Doğaner, S. (2001). *Türkiye turizm coğrafyası*. Çantay Kitabevi.
- Dökme, S. (2016). *Sağlık turizmi açısından Adana ilinin incelenmesi ve sağlık çalışanlarının medikal turizm faaliyetlerine bakış açısı: Bir hastane örneği* (Yüksek lisans tezi). Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş.
- Ehrbeck, T., Guevara, C., & Mango, P. D. (2008). Mapping the market for medical travel. *The McKinsey Quarterly*. Retrieved from https://www.lindsayresnick.com/Resource_Links/MedicalTravel.pdf
- Erdoğan, S., & Yıldırım, F. (2021). Türkiye'nin sağlık turizmi potansiyelinin değerlendirilmesi. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 7(2), 65–80.

- Erfurt-Cooper, P., & Cooper, M. (2009). *Health and wellness tourism: Spas and hot springs*. Channel View Publications.
- Fleuret, S. (2022). *A back and forth between tourism and health*. British Library Cataloguing-in-Publication.
- Gkinton, E., Telonis, G., Halkiopoulous, C., & Boutsinas, B. (2022, September). Quality of life and health tourism: A conceptual roadmap of enhancing cognition and well-being. In *International Conference of the International Association of Cultural and Digital Tourism* (pp. 651–666). Springer.
- Güleç, D. (2011). *Sağlık turizmi kapsamında antiaging (sağlıklı yaşlanma) uygulamaları ve yaşlı bakımı: Türkiye değerlendirmesi* (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Gazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Hanefeld, J., Lunt, N., Smith, R., & Horsfall, D. (2015). Why do medical tourists travel to where they do? The role of networks in determining medical travel. *Social Science & Medicine*, 124, 356-363. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.11.024>
- Karakoç, S. (2017). *Küresel dünyada sağlık turizminin önemi ve Türkiye'nin durumu* (Yüksek lisans tezi). Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kayseri.
- Kaya, S. (2021). Türkiye'de sağlık hizmetlerinin kalitesi ve uluslararası akreditasyon uygulamaları. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 12(3), 145-156.
- Kevan, S. M. (1993). Quests for cures: A history of tourism for climate and health. *International Journal of Biometeorology*, 37, 113–117.
- Kördeve, M. K. (2016). Sağlık turizmine genel bir bakış ve Türkiye'nin sağlık turizmindeki yeri. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 2(1).
- Mathieson, A., & Wall, G. (1982). *Tourism: Economic, physical and social impacts*. Longman.
- Özdemir, A., Işın, F. B., & Eşiyok, B. (2017). Treatment type as a factor in medical tourism destination preferences: The case of Turkey. *International Journal of Health Management and Tourism*, 2(2), 58–72.
- Öztürk, Y., & Erdem, M. (2019). Yaşlı ve engelli turizmi: Kavramsal çerçeve ve uygulamalar. *Sosyal ve Beşeri Bilimler Dergisi*, 11(1), 88–104.
- Raoofi, S., Khodayari-Zarnaq, R., & Vatankhah, S. (2024). Healthcare provision for medical tourism: A comparative review. *Journal of Education and Health Promotion*, 13, 63. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1740_22
- Reddy, S. G., York, V. K., & Brannon, L. A. (2010). Travel for treatment: Students' perspective on medical tourism. *International Journal of Tourism Research*, 12(5), 510–522.

- Robine, J. M. (2021). Ageing populations: We are living longer lives, but are we healthier. *United Nations*.
- Sağlık Bakanlığı. (2020). <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/> (Erişim tarihi: 06.07.2025)
- Sağlık Bakanlığı. (2023). *Uluslararası sağlık hizmetleri strateji raporu*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Sağlık Bakanlığı. (2025). *Uluslararası sağlık hizmetleri strateji raporu*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Smith, R. D., & Forgone, D. A. (2007). Global outsourcing of healthcare: Medical tourism and its impact on healthcare costs in the United States. *Journal of Health Care Finance*, 34(1), 27-35.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı. (2023). *Sağlık turizmi istatistikleri ve raporlar*. Retrieved from <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/>
- T.C. Ticaret Bakanlığı. (2025).
- TÜRSAB. (2020). *Sağlık turizmi raporu*. Türkiye Seyahat Acentaları Birliği.
- USHAŞ. (2023). Health tourism. Erişim tarihi: 07.07.2025, <https://www.ushas.com.tr/en/health-tourism/>
- World Health Organization. (1946). *Constitution of the World Health Organization*. Geneva.
- World Health Organization. (2013). *Medical tourism: Ethics, risks and benefits*. WHO.
- Yılmaz, A., & Çelik, B. (2022). Türkiye’de sağlık turizminde karşılaşılan zorluklar ve çözüm önerileri. *Uluslararası Sağlık ve Turizm Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 58-70.
- Yirik, Ş. (2014). *Sağlık turizmi üzerine Antalya destinasyonunda bir araştırma* (Doktora tezi). Akdeniz Üniversitesi, Antalya.
- Zhong, L., Deng, B., Morrison, A. M., Coca-Stefaniak, J. A., & Yang, L. (2021). Medical, health and wellness tourism research—A review of the literature (1970–2020) and research agenda. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18, 875. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030875>

9. Bölüm

Puerperal Uterin İnversiyon

Huriye EZVECİ¹

ÖZET

Uterin inversiyon, uterus fundusunun endometriyal boşluğa çökmesi ve bunun sonucunda kısmi veya tam inversiyona yol açan nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir obstetrik acil durumdur. İnsidansı düşük olmakla birlikte, gecikmiş tanı masif doğum sonrası kanamaya, hipovolemik veya nörojenik şoka ve anne ölümüne yol açabilir. Risk faktörleri arasında uzamış doğum eylemi, şiddetli preeklampsi, uterus atoni, fundal plasenta implantasyonu, aşırı kordon traksiyonu ve uygunsuz fundal basınç bulunur. Klinik bulgular, inversiyonun derecesine ve zamanlamasına göre değişir ve hafif kanamadan, genellikle çıkıntılı bir vajinal kitlenin eşlik ettiği şiddetli şoka kadar uzanır. Tanı çoğunlukla klinikte ve ultrasonografi ile desteklenir. Tedavi, acil resüsitasyon, acil manuel redüksiyon (Johnson manevrası) ve başarısız olursa Huntington veya Haultain teknikleri gibi cerrahi prosedürleri gerektirir. Cerrahi mümkün olmadığında hidrostatik redüksiyon düşünülebilir. Redüksiyondan sonra uterotonikler ve antibiyotikler önerilir. Risk faktörlerinin farkında olmak, erken tanı ve zamanında müdahale, maternal sonuçları iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: uterin inversiyon, obstetrik acil, postpartum kanama, manuel redüksiyon, maternal sonuç

¹ Uzman Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-Perinatoloji Kliniği, Orcid: 0000-0002-7626-5799

GİRİŞ

Uterus inversiyonu, uterus fundus endometriyal boşluğa çöktüğünde ve uterusu kısmen veya tamamen ters çevirdiğinde meydana gelir. Vajinal veya sezaryen doğumun nadir bir komplikasyonu olmasına rağmen, yaşamı tehdit eden bir obstetrik acil durumdur. Çünkü derhal tanınmaz ve tedavi edilmezse, uterus inversiyonu ciddi kanama ve şoka yol açarak anne ölümüyle sonuçlanabilir. İnsidans 3500'de 1 ile 20.000 doğum arasında değişmektedir [1].

SINIFLANDIRMA

Uterus inversiyonları, inversiyonun derecesine ve meydana geliş zamanına göre sınıflandırılır [2, 3];

İnversiyon derecesine göre:

- 1 ci derece (kısmi inversiyon) – Endometriyal boşluk içindeki fundus izlenir
- 2 ci derece (tam inversiyon) – Fundus servikal os boyunca çıkıntı yapar
- 3cü derece (prolapsus inversiyon) – Fundus, introitusa veya ötesine çıkıntı yapar
- 4cü derece (toplam inversiyon) – Hem uterus hem de vajina ters çevrilir.

Meydana geliş zamanına göre:

- Akut – Doğumdan sonraki 24 saat içinde
- Subakut - 24 saatten fazla, ancak doğum sonrası dört haftadan az
- Kronik – ≥ 1 ay doğum sonrası

RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri arasında uzun süren doğum eylemi süreci, şiddetli preeklampsi, doğumun üçüncü aşamasında, özellikle fundal plasental implantasyon ile uterus atonisi ortamında, aşırı kordon çekişi ve fundal basınç (Crede manevrası) vardır [1, 4].

KLİNİK BULGULAR

Puerperal uterin inversiyonun klinik prezentasyonu inversiyonun meydana gelme derecesine ve zamanına bağlıdır. Belirti ve semptomlar aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içerir:

- Hafif ila şiddetli vajinal kanama
- Hafif ila şiddetli alt karın ağrısı
- Serviksten veya vajinadan çıkıntı yapan pürüzsüz, yuvarlak bir kitle
- İdrar retansiyonu

Birinci derece/inkomplet uterin inversiyonda kan kaybı minimal olabilir [1]. Genişlemiş serviksten yapılan inceleme, uterus boşluğunda bir kitle (yani fundus) ortaya çıkarabilir. Batın muayenesinde, normalde globüler fundus bölgesinde fincan benzeri bir kusur (fundal çentik) palpe edilebilir. Ağır kanama veya fundusun dikkatli muayenesi yoksa, bu hastalar günlerce veya haftalarca tespit edilemeyebilir. Bu gibi durumlarda, uterus ödemli hale gelebilir ve enfekte olabilir ve normal doğum sonrası servikal daralma nedeniyle uterusu düzeltmek için cerrahi müdahale gerekebilir.

İkinci derece / tam uterus inversiyonu (fundus servikal ostan dışarı çıkar) şiddetli postpartum kanama ile birlikte, sıklıkla hipovolemik şoka yol açan, en sık görülen uterin inversiyon tipidir. Kan kaybıyla orantısız şok da tanımlanmış ve bu durum pelvik parasempatik sinirlerin gerilmesinden (nörojenik şok) kaynaklanan artan vagal tonusa bağlanmıştır ancak bu durum , kan kaybının hafife alınması yansıtılabilir [5]. Vajinal muayenede ters fundus vajinayı doldurur. Bu bulgu çıkıntılı bir myom olarak yanlış teşhis edebilir; ancak, transabdominal palpasyonda, uterus fundus beklenen periumblikal pozisyonunda yoktur. 3cü ve 4cü dereceli inversiyon durumlarında, çıkıntılı uterus perine muayenesinde büyük ölçüde belirgindir.

Uterus inversiyonunun ultrason muayenesi, normal uterus fundal konturunun ve uterus içinde homojen bir küresel kitlenin (yani ters fundus) olmadığını gösterir [6]. Bir çalışmada üç ultrasonografik bulgu tanımlandı: vajinaya çıkıntı yapan normal olarak konumlandırılmış uterusun ayna yansıması, iki karşıt serozal yüzeyin arayüzünün bir endometriyal şeridi taklit ettiği bir psödoşerit (Y şeklinde bir endometriyum da tarif edilmiştir) ve hipoekoik bir kenar ile çevrili hiperekoik bir endometriyum ile kaplı uterus fundus tarafından oluşturulan bir hedef işaret (ters fundus ile vajinal duvar arasındaki boşluktaki sıvıyı temsil eder) [7].

TANI

Akut uterin inversiyon tanısı, tahmini kan kaybıyla orantılı olmayan hipotansiyonu olan doğum sonrası hastalarda ve / veya abdominal muayenede normal olarak konumlanmış bir fundusu palpe edilemediğinde şüphelenilmelidir. Vajinal kanamanın potansiyel olarak şok ve alt karın ağrısı ile sonuçlanması destekleyici bulgulardır.

Fundusun serviks veya vajinal açıklıktan çıkıntı yaptığı görüldüğünde veya transservikal muayene uterus boşluğu içinde fundusu izlediğinde ve transabdominal muayene normalde globüler fundus alanında fincan benzeri bir fundus bulduğunda tanı doğrulanır.

Ayırıcı tanıda en sık görülen bozukluk prolapsus fibroiddir. Fundusun fizik ve ultrasonografik muayenesi iki bozukluğu ayırt etmeye yardımcı olur: fundus

genellikle prolapsus fibroid ile kontur ve pozisyonunda normaldir, oysa uterus inversiyonu ile fundus normal pozisyonunda yoktur veya belirgin şekilde anormaldir.

YÖNETİM

Yönetimdeki hedefler, varsa doğum sonrası kanama ve şokun yönetimi, uterusun fundusunu doğru pozisyonuna getirmek ve tekrarlayan uterin inversiyonu önlemektir.

İlk müdahaleler:

1-Uterus fundusunu eski haline getirmek için uterus gevşemesine ihtiyaç duyulduğundan uterotonik ilaçlar kesilmelidir.

2-Anesteziyoloji personeli, ek obstetrik personel (ve uygun olduğunda daha deneyimli obstetrik personel) ve ameliyathane personeli dahil olmak üzere acil yardım çağırılmalıdır. Çünkü uterusun manuel olarak eski haline getirilmesi başarısız olursa, hastanın doğum odasından ameliyathaneye nakledilmesi gerekebilir.

3-Yeterli intravenöz erişim ve agresif sıvı / kan ürünü resüsitasyonu oluşturulmalıdır.

4-Plasentayı çıkarılmamalı

5-İnverte uterusu hemen manuel olarak normal konumuna getirmek için bir elin vajinanın içine yerleştirilmesi ve fundusun vajinanın uzun eksenini boyunca umbilikusa doğru itilmesi (Johnson manevrası) gerekir.

Ancak acil ilk müdahaleye rağmen üçte bir oranında uterus fundus yerleştirilmesinin başarısızlığı bildirilmiştir [8]. Hemodinamik olarak instabil hastalarda ilk başarısız manuel replasman girişiminden sonra hemen laparotomiye geçmek mantıklıdır. Hemodinamik olarak stabil hastalarda ilk başarısız manuel değiştirme girişiminden sonra, uterus gevşeticileri uygulayıp ve ardından manuel replasmanı tekrar denenebilir. Bunun için son derece kısa bir yarı ömre sahip olan ve böylece şiddetli kanama ve hemodinamik instabilitesi olan hastalarda da avantajlı olabilen nitrogliserin (intravenöz 50 mikrogram) [9] kullanılabilir. Birlikte terbutalin (intravenöz veya deri altı 0.25 miligram) ve sevofluran, desfluran ve izofluran gibi inhalasyon anestezi ajanları [10] da kullanılabilir.

İkincil müdahaleler:

Uterusu değiştirmek için yukarıdaki önlemler başarısız olursa, inversiyonun cerrahi olarak düzeltilmesini denemek için hasta derhal ameliyathaneye götürülmelidir.

1-Laparotomide uterus yerine, sıklıkla bir çukur veya fincan veya yarık içeren bir daralma halkası gözlenir ve adneks (fallop tüpleri, yuvarlak bağlar ve muhtemelen yumurtalıklardan biri veya her ikisi) tipik olarak bu deliğe çekilir.

2-Huntington prosedürü: Laparotomi ile fundusun round ligamentlerinden çekilerek redükte edilmesi

3- Haultain prosedürü: Posterior servikal halkaya kesi yapılarak daralmanın giderilmesi [11]

Diğer seçenek ise akut uterin inversiyonun hidrostatik redüksiyonu, ilk cerrahi olmayan girişimlerin başarısız olduğu ve cerrahi girişimin mümkün olmadığı durumlarda bir seçenektir. Hasta ters Trendelenburg litotomi pozisyonuna getirilir. Isıtılmış bir sıvı torbası hastanın en az bir metre yukarısına asılır ve vajinadaki silastik bir ventouse kabına bağlı borulardan yerçekimi veya hafif basınçla akmasına izin verilir kabın çevresi ile vajina arasındaki conta, önemli sızıntıyı önler. Ortaya çıkan intravajinal hidrostatik basınç, ters çevrilmiş fundusu normal pozisyonuna geri zorlayabilir. İki ila 5 litre sıvıya ihtiyaç duyulabilir.

İnversiyonun düzeltilmesinden sonra yönetim

- 1- Uterusu yerinde tutun – Uterus düzeltildikten sonra, fundus yerinde tutulmalı ve daha sonra uterusun sağlam olduğundan ve pozisyonunun stabil olduğundan emin olana kadar izlenmelidir.
- 2- Uterotonik ilaçları uygulayın – Normal uterus pozisyonunun restorasyonundan sonra atoni yaygındır. Plasenta çıkarılması başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra, miyometriyal kasılmayı indüklemek ve uterus involüsyonunu sürdürmek için uterotonik ajanlar uygulanır, böylece reinversiyonu engeller ve kanama riskini azaltır.
- 3- Antibiyotik profilaksisi- Hastanın penisilin alerjisi olmaması koşuluyla, endometrit profilaksisi için tek bir doz birinci nesil sefalosporin (örneğin, sefazolin) uygulanabilir. Penisilin alerjisi varsa tek doz klindamisin ve gentamisin kullanılabilir. Reinversiyon — Reinversiyon tedavisi, ilk inversiyon için olana benzerdir. Ancak uterus kompresyon sütürleri uygulanabilir.

KOMPLİKASYONLAR

Amerikada yapılan bir çalışma sonuçlarına göre komplikasyonlar, doğum sonrası kanama (yüzde 37,7), kan nakli (yüzde 22,4), laparotomi ihtiyacı (yüzde 6), histerektomi (yüzde 2,8), hipotansiyon (yüzde 2,1), şok (yüzde 1,3), ölüm (bir hasta)dür [1].

SONUÇ

Uterus inversiyonu, nadir görülmesine rağmen hızlı tanı ve müdahale gerektiren ciddi bir obstetrik acil durumdur. Erken tanı, etkin sıvı ve kan replasmanı ile birlikte uygun manuel veya cerrahi redüksiyon tekniklerinin uygulanması, maternal morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltır. Risk faktörlerinin bilinmesi, doğum sırasında dikkatli üçüncü evre yönetimi ve postpartum dönemde dikkatli fizik muayene, olası inversiyon vakalarının erken saptanması açısından kritik öneme sahiptir.

REFERANSLAR

1. Coad SL, Dahlgren LS, Hutcheon JA. Risks and consequences of puerperal uterine inversion in the United States, 2004 through 2013. *American journal of obstetrics and gynecology* 2017; 217: 377.e371-377.e376. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.018
2. Hostetler DR, Bosworth MF. Uterine inversion: a life-threatening obstetric emergency. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2000; 13: 120-123. doi:10.3122/15572625-13-2-120
3. Livingston SL, Booker C, Kramer P et al. Chronic uterine inversion at 14 weeks postpartum. *Obstetrics and gynecology* 2007; 109: 555-557. doi:10.1097/01.aog.0000252260.11235.33
4. Lipitz S, Frenkel Y. Puerperal inversion of the uterus. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1988; 27: 271-274. doi:10.1016/0028-2243(88)90133-5
5. Beringer RM, Patteril M. Puerperal uterine inversion and shock. *Br J Anaesth* 2004; 92: 439-441. doi:10.1093/bja/ae063
6. Momin AA, Saifi SG, Pethani NR et al. Sonography of postpartum uterine inversion from acute to chronic stage. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 2009; 37: 53-56. doi:10.1002/jcu.20535
7. Rana KA, Patel PS. Complete uterine inversion: an unusual yet crucial sonographic diagnosis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2009; 28: 1719-1722. doi:10.7863/jum.2009.28.12.1719
8. Brar HS, Greenspoon JS, Platt LD et al. Acute puerperal uterine inversion. New approaches to management. *The Journal of reproductive medicine* 1989; 34: 173-177
9. Smith GN, Brien JF. Use of nitroglycerin for uterine relaxation. *Obstetrical & gynecological survey* 1998; 53: 559-565. doi:10.1097/00006254-199809000-00023
10. Yoo KY, Lee JC, Yoon MH et al. The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesthesia and analgesia* 2006; 103: 443-447, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000236785.17606.58
11. Haultain FW. Abdominal Hysterotomy for Chronic Uterine Inversion. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1908; 1: 279-290. doi:10.1177/003591570800100771

10. Bölüm

Bitki Temelli Et ve Ürünlerinin Üretimi ve Sürdürülebilirliği

İsmet Merve ŞAHİN¹ Muhammet Ali CEBİRBAY²

1.GİRİŞ

Son yıllarda vejetaryen tarzı beslenme tüm dünyada toplumlar arasında oldukça popüler hale gelmiştir. Vejetaryen terimi, temel farklılıklara rağmen temelde sebze, meyve, tahıl, kurubaklagil tüketimine dayalı bitkisel ve et dışında kısıtlı diğer hayvansal ürünlerin de (örn., süt ve ürünleri ve yumurta, balık ve su ürünler, bal ve arıcılık ürünleri) tüketildiği bir diyet kavramıdır (IVU 2013). Genellikle etnik, dini, çevresel veya sınırlı besin alımı gibi nedenlerle tercih edilen vejetaryen modelde, bireylerin tüm faktörler açısından dengeli bir şekilde besin alımını gerçekleştirerek sağlıklı bir yaşam sürdürmeleri önem taşımaktadır (Craig vd. 2009).Dünya Sağlık Örgütü (WHO) rehberlerinde ve Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)’de vejetaryenlere yönelik beslenme için yeterli ve dengeli beslenme önerileri yer almaktadır (WHO 2021; TÜBER 2022). Amerikan nüfusunun %2’si, İsveç nüfusunun %9’u vegan veya vejetaryanlığı benimsemiştir (Plolla vd. 2020).

Proteinler ve yapısını oluşturan aminoasitler vücutta birçok biyokimyasal metabolik faaliyetin içerisinde yer alarak hayati işlevlerin sürdürülmesi ve sağlığın korunmasında diyetle yer alan önemli besin ögesi arasında yer almaktadır. Doğada proteinlerin en önemli kaynaklarını hayvansal besinler oluşturmaktadır (Romão vd 2022; Sousa vd.2023). Artan dünya nüfusu sonucunda ortaya çıkan hayvansal protein ihtiyacı hayvancılıkla karşılanmaya çalışılmakta, bu durum da hayvansal üretimi artırmaktadır. Ancak artan hayvancılık üretimi su, fosil yakıt ve arazi tüketiminin yanı sıra karbon salınımı başta olmakla birlikte sera gazı emisyonları da dahil olmak üzere birkaç kritik küresel soruna sebep olmaktadır. Hayvancılık sektörü, küresel insan kaynaklı sera gazının %18’ini ve küresel atmosferik metan gazının ise %37’sini oluşturmaktadır (Zhang vd. 2021). Beklenen nüfus artışı ve düşük ve orta gelirli ülkelerin artan nüfusu göz önüne alındığında, hayvansal ürünlere yönelik küresel talep, dünyanın

¹ Dyt İsmet Merve ŞAHİN ORCID ID: 0009-0007-7686-3186

² Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik ABD, Konya, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3484-7173.

2050'ye olan kapasitesini karşılamayacaktır (Roma vd. 2022). Dünya genelinde artan yüksek tüketimle birlikte artan gıda talebi, satın alma fiyatlarındaki artışa sebep olmuştur. Bunun sonucunda et ikameleri (örn., doku ve hücre temelli üretilen et, bitkisel temelli et alternatifleri) ve yeni protein ikameleri gibi yeni alternatifler giderek daha fazla ilgi görmeye ve günümüzde popüler hale gelmeye başlamıştır (Sharma vd. 2020; Cebirbay 2022). Bu nedenle sağlıklı ve sürdürülebilir diyetleri teşvik etmek hem sağlığı hem de tıbbi tedavinin maliyetini kontrol altında tutmak içinde çok önemlidir. Bitki temelli et üretiminde hayvansal etin besin değerini ve dokusal özelliklerini taklit etmek amacıyla çok sayıda bileşen ve yöntem kullanılmaktadır (Arora vd. 2024). Bu çalışmada bitki temelli et ve ürünlerinin kaynakları, üretim teknikleri ve sürdürülebilirliğinin derlenmesi amaçlanmıştır.

2.BİTKİ TEMELLİ ET

Bitki temelli et ve ürünleri, kümes hayvanları ve deniz ürünleri de dahil olmak üzere hayvansal eti modifiye etmek, tekstürel özelliklere yaklaştırmak üzere tasarlanmış ve et ikamesi olarak pazarlanan yapılandırılmış bitki kaynaklı ürünlerdir. Bu et ikameleri, et analogu veya et alternatifleri olarak da tanımlanabilmektedir (Kumar vd. 2019; Alcorta vd. 2021).

Bitki temelli et ve ürünleri maliyeti ve temin edilirken mevsimsel dalgalanmalardan daha az etkilenmesi sebebiyle nispeten de olsa fiyat istikrarına sahip olmasının yanında uzun raf ömrü ve kolay depolama gibi avantajları da sunmaktadır (Kumar vd. 2017). Dünya genelinde sağlıklı besinlere ilginin artması, hayvansal et ürünlerinin fiyat artışı ve vejeteryanlığın artması tüketicileri bitki temelli et alternatiflerine yönlentmektedir (Arora vd. 2023). Bitkisel proteinler ucuzdur ve gıda kaynaklı zoonotik hastalıkların bulaşma riskini ortadan kaldıran hayvansal proteinin iyi bir ikamesi olarak gösterilmektedir (Sharma vd.2020).

Kasaplık hayvan ve kanatlılardan elde edilen etlerde aroma veren bileşikleri hidrokarbonlar, alkoller, aldehitler, kükürtlü protein ve aminoasitler ile uçucu yağ asitleri oluşturmaktadır. Bitki temelli et ve ürünlerinde ise bu aroma doku proteinlerinin tutarlılığının artırılması, su tutma kapasitesinin artırılması, lipid profili, renk, tekstür ve diğer kinestetik özelliklere yaklaştırmak temel alınmaktadır. Bununla birlikte besin ögesi kompozisyonu açısından elzem aminoasit varlığı ve dağılımı, vitamin ve mineral madde miktarı gibi diğer bileşenler önemli ölçüde sağlanmaya çalışılmaktadır (Andreani vd. 2023).

Ayrıca bitki temelli et sağlığı olumlu etkisi nedeniyle dengeli bir diyet oluşumuna yardımcı olmaktadır. Bu ürünler hayvansal kaynaklı etle kıyaslandığında doymuş yağ içeriğinin düşük olması sebebiyle kalp hastalığı ve

kronik hastalıkların riskini düşürmede etkilidir. Bitki temelli ürünlerin içerdiği lif ve fitokimyasallar sindirim sağlığı ve bazı hastalıkların riskini azaltmaya yardımcı olabilmektedir (Nowacka vd. 2023). Hayvansal kaynaklardan gelen et ve et ürünleri tüketimi kanserle ilişkilendirilmektedir (Arora vd.2024). Ayrıca kırmızı et tüketiminin artması mortalite oranını artırmaktadır (Zheng vd. 2019). Bitki temelli ürünlerdeki diyet lifleri; diyabet, obezite gibi sağlığı bozan hastalıkları iyileştirmede ve prebiyotik etkisi yönünden gastrointestinal mikrobiyotayı geliştirerek kanser gibi hastalıklardan koruması yönüyle ilişkilendirilmiştir (Silva vd. 2024). Bitki temelli et ve ürünleriyle geleneksel et ürünleri karşılaştırıldığında başta diyet lifi, polifenol ve antioksidan aktivite düzeyleri bitki kaynaklı ikamelerde daha yüksek bulunmuştur (Abdullah vd. 2022).

Bitki temelli etin geliştirilmesinin bir diğer önemli nedeni de çevresel kaynakların büyük ölçüde kullanılmasıdır (Sharma vd.2020). Hayvancılık ve sera gazı emisyonlarının iklim değişikliğine olumsuz etkileri bulunmaktadır (Shah ve Joshi 2023). Bitki temelli et ve ürünlerinin sera gazı ayak izi, 100 g protein başına çiftlik balıklarından %34, kümes hayvanlarından %43, domuz etinden %63, deniz kabuklularından %87, süt sürülerinden %93 daha düşük olduğu vurgulanmaktadır. Hayvancılığın sera gazına etkisi %14.5 olarak gösterilmektedir. Vegan diyet sera gazı emisyonlarını %25 ila %55 oranında azaltabilmektedir (Santo vd. 2020; Vliet vd. 2020; Arora vd. 2024).

3.ÜRETİMDE KULLANILAN BESİN KAYNAKLARI

Bitkisel protein kaynağı olarak çok sayıda tanımlama yapılmıştır. Besin profili, çevresel etki ve ekstraksiyon verimi gibi faktörler bitkisel protein kaynağının seçimini etkilemektedir. Protein kaynağı olarak çoğunlukla soya, buğday, patates ve bezelye proteini izolatları, mantarlar en iyi seçenekler arasında yer almaktadır. Bitkisel protein kaynaklarından elde edilen bitkisel dokulu protein üretiminde çoğunlukla soya, buğday, bezelye proteinleri veya bu üçünün kombinasyonları kullanılarak üretim yapılmaktadır. Bu bitkisel dokulu protein etin yapısının, kıvamının oluşmasında önem taşımaktadır (Arora vd. 2023; Silva vd. 2024).

Bitkiler arasında vegan et üretimi için en yaygın kullanılan soya fasulyesidir. Soya proteini, tarihi antik Çin'e kadar uzanan et alternatifi için temel kaynaklardan biri olmuştur. Daha ucuz bir alternatif olarak kabul edilen, iyi besin kalitesine, iyi teknolojik özelliklere sahip olan soya unu, soya proteini konsantresi ve soya proteini izolatları gibi soya türevlerinin işlenmiş et ikamelerine dönüşümleri yapılabilmektedir (Sharma vd. 2020; Silva vd. 2024). Soya fasulyesi içerikleri dünya çapında tüketim için kolayca bulunmaktadır. Soya proteini tat

kaybının az olması, maliyetinin düşük olması, besin değerin yüksek olması, yapısal özellikleri (su ve yağla bağlanma özelliği) gibi avantajlara sahip olması sebebiyle et ikamelerinde kullanılmak için tercih edilmektedir (Belloque vd. 2002). Soya fasulyesi ayrıca yağ, karbonhidrat, lif içeriği, makro besinler, mikro besinler ve vitaminler açısından zengindir. Protein konsantreleri, tavuk veya hindi göğsünde bulunan lifleri taklit etmektedir. Soya proteini konsantresi et ikamelerine kolayca lifli sertlik, iyi çiğnenebilme gibi özellikler vermektedir (Singh vd 2021). Soya proteini konsantresinin et alternatiflerinin özellikleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (Zhau vd 2022), %30 soya protein izolatu içeren et ikamesinin sertliğinin ve çiğnenebilmesinin bu oranda iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca pişirmeden sonra en büyük hacim ve en iyi su emilimine sahip olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada (Zahari vd. 2020) soya proteinin yerine kenevir proteini kullanıldığında daha az su emildiği ve daha yüksek sıcaklığa ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Bitki temelli et ve ürünlerinde tahıllardan yaygın olarak buğday, pirinç, arpa ve yulaf kullanılmaktadır. Başlıca kullanılan proteinler gluten, zein ve diğer buğday proteinleridir. Gluten, buğdaydaki proteinin yaklaşık %85-%90'ını oluşturmaktadır (Nowackha vd. 2023). Buğday gluteni, et genişletici ve et ikamesi olarak kullanılabilen gıda ürünlerinde bulunan dokulu bir bitkisel proteindir. Ayrıca başka bir proteinin kaynaklarının dengeleyicisi ve tamamlayıcısı olarak bitkisel et ve ürünlerinde kullanılmaktadır (Arora vd. 2024; Silva vd.2024). Gluten, bağlayıcı madde ve genişletici olarak kullanılabilir. Buğday proteinleri gluten hassasiyeti ve çölyak hastalığına sahip bireyler tarafından tüketilemez. Bu durum glutensiz ürünlere olan taleple birlikte, buğday gluten proteinleri kullanımını zorlaştırmaktadır (Nowackha vd 2023; Silva vd.2024). Pirinç proteinleri gluten kadar işlevsel olmamasına rağmen düşük alerji riskine sahiptir. Pirincin protein miktarı ve sindirilmesi diğer tahıllardan daha yüksektir ayrıca pirinç proteinleri, onu çeşitli gıda uygulamaları için uygun kılan suda iyi çözünürlüğe, yüksek emülsifiye etme kapasitesine ve stabilizeye, orta seviyede köpürme kapasitesine ve düşük jelleşme kapasitesine sahiptir (Li vd. 2022; Baig vd. 2024). Pirinç öğütülerek elde edilen kepek %10-15 arasında protein içermekte; vitamin, polifenol, mineral özellikle diyet lifi kaynağı olmasının yanında sindirilmesi soya protein izolatlarına benzer yapı sergilemektedir (Nowackha vd. 2023). Pirinç kepeğinin düşük alerji riskine sahip olması ve kolesterol düşürücü etkisi bitki temelli et ve ürünleri için tercih edilme sebepleri arasında yer almaktadır (Meza vd 2024). Pirinç kepeği eklenerek bitki kaynaklı et ikamesi uygulamasında (Jiang vd. 2022) %10 pirinç kepeği eklenmesiyle et alternatifinin sertliğini %106 oranında, %5'lik ilavesiyle de ürünün termal kararlılığını artırmıştır. Tahıllardan yulaf esansiyel amino asitlerden

lizin ve treoninin diğer tahıllara göre yüksek olması onu daha besleyici hale getirmiştir. Yulaf proteini suda iyi çözünürlüğe, orta seviyede köpürme kapasitesine, düşük jelleşme kapasitesine ve yüksek su tutma kapasitesi ile yüksek emülsifiye etme kapasitesine sahiptir(Baig vd. 2024). Kıymanın bitki temelli et ve ürününde kullanılan yulaftaki beta glukananın önemli bir bağlayıcı olduğu görülmüştür (Ramos-Diaz vd. 2022).

Baklagiller, yüksek protein içeriği, dengeli amino asit profili ve düşük maliyetiyle mükemmel bir protein kaynağı olarak kabul edilmekte ve yüksek besin değerleriyle bilinmektedir (Benkovic vd. 2023; Zhang vd. 2024). Bezelye, mercimek, bakla, nohut ve fasulye gibi baklagil bitkileri son zamanlarda bitki temelli et ve ürünleri hazırlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Baklagiller bölgesel olarak her yerde yetiştirildiği ve kullanılması kolay olduğu için tercih edilmektedir (Singh vd. 2021). Bitki temelli et üretebilmek için uygun fiyatlı olmaları ve işlenebilirlikleri yüksek olması nedeniyle baklagil proteinleri kullanılmaktadır (Zhang vd. 2024). Nohut veya bezelye gibi baklagillerden elde edilen proteinler, düşük alerji riski, her bölgede yetişmesi ve genetiği değiştirilmiş organizmalar olmamaları nedeniyle soyaya alternatiftir. Ayrıca baklagil proteinlerinin ticari baklagil protein izolatları mevcuttur (Silva vd. 2024).

Nohut, içerisinde protein, karbonhidrat, diyet lifi, vitamin içeren besleyici bir kaynaktır. Nohut unu et alternatiflerinde bağlayıcı ve tekstüre edici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Mazumder vd. 2024). Nohut içerikli jeller, bitki temelli et ve ürünlerin sertliğini ve elastisitetlerini artırmaktadır (Viadel vd. 2024). Mazumder vd. (2023) çalışmalarında mantar kaynaklı kıyma ikamesi üretiminde ağırlıkça %50, %37.5, %12.5, %25, %0 oranlarında nohut unu eklenmiş, nohut unu arttıkça sertlik artmıştır ve ürünün su tutma kapasitesi azaldığını bildirmektedirler. Ayrıca nohutunun %12.5 oranındaki eklenmesi dokusal ve duyusal olarak kıymaya benzerliğini artırdığını vurgulamaktadırlar.

Bezelye, protein, vitamin, mineral yönünden besinsel açıdan zengindir. Bezelye proteini, yüksek emülsifiye edici kapasite-stabilite, orta derecede köpürme kapasitesi-stabilitesi-, düşük jelleşme kapasitesi, yüksek su tutma kapasitesine ve suda iyi çözünürlüğe sahip olduğu için bitki temelli et ve ürünlerinde tercih edilmektedir. Bezelye proteininin eklenmesi, ürünlerin dokusal ve viskoelastik özelliklerini artırmaktadır(Baig vd. 2024).Bezelye proteinin işlenmesinde kullanılan yöntemlerinin değişmesi bile et ikamelerindeki işlevsel özelliklerini büyük ölçüde etkilemiştir.

Et ikamesinde uygulanan ıslak bezelye, protein alternatiflerindeki işlevsel fiksasyon ve köpürme özelliklerine sahipken, kuru bezelye proteini izolatları daha yüksek çözünürlüğe ve su tutma kapasitesine sahiptir. Potansiyellerine

rağmen, baklagil proteinleri diğer alternatiflerle karşılaştırıldığında yoğun bir tat ve koku bozukluğu veya daha düşük besin kalitesi gibi önemli duyuşal dezavantajlara sahiptir (Silva vd. 2024). Hindistan'a ait olan protein ve besinsel yönden zengin olan lablab fasulyesinde; beslenme inhibitörü fitik asitin düşük olması, minerallerin biyoyararlanımının artırması açısından bitki temelli et alternatifleri üretmek için tercih edilmektedir (Pandey vd. 2023). Buna karşın beyaz acı bakla soyaya göre protein içeriğı yüksek, lif, protein yönünden zengindir ve düşük maliyetli bir bitkisel kaynak olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak yapısındaki lupanin ve spartein alkoloitleri (kinolizidin) kullanımını zorlaştırmaktadır. Kavurma yöntemiyle etkisi uzaklaştırılabilir. Beyaz acı baklanın belli sıcaklıklarda pişirilerek 130-150°C pişirilmesi incelendiğinde en iyi protein içeriğı 130°C gözlemlenmiştir ve besinsel profilin arttığı gözlenmiştir (Ayalew vd. 2024). Baklagil türlerinin kombinasyonu ile et ikameleri oluşturulmuştur. Ayrıca %40 bezelye proteinleri, %60 mercimek proteinleri kullanılarak ve hayvansal kaynaklı nuggetlara alternatif olarak bitki temelli et ürünü geliştirilmiştir (Arshad vd.2022).

Bitki temelli et ve ürünlerinde tahıl-baklagil kombinasyonları uzun zamandır kullanılmaktadır. Tahıllar ve baklagillerde elzem amino asitlerden lizin ve metionin eksikliğini gidermek için bu kombinasyonlar yapılmıştır. Bu yönüyle tahıl-baklagil kombinasyonu et ikameleri için potansiyel bir kaynak görevi görmektedir. Genel olarak yulaf-bezelye, soya-gluten, bezelye-soya gluteni, pirinç-soya, yulaf-bakla gibi kombinasyonlar kullanılmıştır (Vignesh vd. 2023). Yulaf proteini ve bakla fasulyesi proteini tahıl- baklagillerin kombinasyonu kullanılarak oluşturulan bitki temelli et ürünüde amino asit bileşimi iyileştirip ürünün besin kalitesini artırmıştır (Carmo vd. 2023). Tahıl-baklagil kombinasyonlarının başka bir örneğinde soya, buğday unu ve yonca filizleri kullanılarak vegan et üretimi gösterilmektedir. Üründe %75 soya, %1.25 yonca tohumu ve %22.7 buğday unu kullanılmıştır. Ürüne yonca tohumu eklenmesi etin proteinini ve yumuşaklığını artırdığı bulunmuştur. Ürünün protein içeriğı ve fiziksel özellikleri et alternatifi olarak hayvansal ete yakındır. Dahası; yüksek lif, antioksidanlar, polifenol optimum su tutma kapasitesi ve az doymuş yağ oranı tüketicinin sağlıklı beslenmesine katkı sağlayan işlevsel gıdalar kategorisine almaktadır. Ürün, bu özellikleri yönünden et yerine geçen bir model, veganlar için bir alternatif olmasının yanı sıra vegan olmayanlar için de sağlıklı bir seçenek olarak gösterilmektedir (Sharma vd. 2020).

Yosunların (alg) protein oranının %5- 30 arasında olması ve yetiştirmek için toprağı ihtiyacı duyulmaması, esansiyel amino asit yönünden zengin olması yosunları bitki temelli ürünler için iyi bir alternatif yapmaktadır (Cebirbay 2022; Nowackha vd. 2023). Deniz yosunları fenolik asitler, tanenler, flavonidler ve

antioksidan yönden zengindir. İçerisinde bulunan pigmentler gıda boyası olarak kullanılmaktadır (Gullona vd.2020). Bazı türlerinde istenmeyen renk oluşumu ve etin kırmızı renginin verilememesi dezavantajı olarak görülebilmektedir. Bazı gıdalarda balık tatları verebilmekte; bu durum genelde istenmemekte, ancak deniz ürünlerine benzer et alternatifleri oluşturmada kullanılabilir (Jareonsin vd. 2024). Mikroalgler su, yağ emme, jelleşme, emülsifikasyon ve yüksek köpük oluşturma özellikleri et ikameleri için uygun bir kaynaktır (Caporgno vd. 2020). Mikro algler genelde protein takviyesi olarak kullanılır ve ayrıca geleneksel protein kaynakları gibi protein sağlamaktadır (Espinosa-Ramírez vd. 2023; Naik vd.2024). Mikro alglerden *Auxenochlorella protothecoides* soya proteinine eklenmesiyle oluşturulan et alternatifinde; etin lifli yapısını azalmış ve soya proteinin daha yüksek bir yumuşaklığa sahip olmasına ve nem içeriğinin azalmasına yol açmıştır. *Auxenochlorella protothecoides* kullanılması rengin sarımsı bir renk olmasına ve tüketiciler tarafından kabul edilebilirliğini artırmıştır (Caporgno vd. 2020). Mikro alg türlerinden olan spirulina, ördek otu ve sarı klorella ile yapılan uygulamada bitki temelli et alternatifinde (sebze proteini, bezelye proteini, buğday proteini) belli oranlarda sarı klorella mikroalgleri konstrasyon seviyelerine bakılarak %3'ün en yüksek sakımsızlığa ve çığnenebilirliğe sahip olduğu, %0.5 oranında eklenen spirulina aralarında sarılık ve kızarıklık açısından en düşük değerlere sahip olduğu görülmüş, duyu kalitenin artırılacağı öngörülmüştür (Bakhsh vd. 2023). Yosunlu vegan burger uygulamasında (Fernandes vd.2023) bezelye, nohut ve deniz yosunu *Dulse (Palmaria palmata L.)* kullanılarak, yenilikçi ve oldukça besleyici bir deniz yosunlu vegan burger geliştirilmiş, deniz yosunun içerdiği yüksek K, yüksek I ve C vitamini içermesi ve sofr tuzunun yerini alma potansiyeli oluşturulan vegan burgerin besin kalitesini artırmıştır.

Amarant ve Kinoa gibi pseudo-tahıllar, patates, karnabahar, patlıcan ve jak meyvesi gibi diğer sebze mahsulleri üründe kuru madde oranında protein açısından zengindir (Singh vd. 2021). Kinoa unu besinsel içeriği ve uygun jelleşme özellikleri sayesinde iyi bir seçenektir. Kinoa unun eklendiği et ikamelerinde viskozite artışa, sertlikte düşüşe ve elastikiyette artışa sebep olmuştur (Viadel vd.2024). Patateslerdeki proteinin %35-40'ını oluşturan patatinlerin yüksek çözünürlük ve köpürme ve emülsifiye etme özellikleri vardır. Bu özellikler ve yüksek jel oluşturma kapasiteleri onları çok iyi bir doku oluşumunda önemli yapmaktadır. 45°C'ye kadar düşük sıcaklıklarda jel oluşturma yeteneğine sahiptirler, bu da ısıya duyarlı bileşenler içeren ürünlerin jelleştirilmesinde kullanılmaktadır (Nowackha vd.2023; Silva vd. 2024). Tatlı patatesin bitki dokulu proteine eklenmesiyle oluşan köfteler dokusal olarak ete benzeyen özellik göstermiştir ve bitkisel et ikamelerinin dokusunu iyileştirmek

için iyi bir kaynak olarak gösterilmektedir (Lee vd. 2024). Bazı mantarların mikoproteini iyi bir protein kaynağıdır (Singh vd. 2021). Mantar bazlı gıdalar üretim kolaylığı, mikro ve makro besin ögesi zenginliği nedeniyle bitli temelli et ürünlerinde tercih edilmektedir (Nowackha vd.2023).Et alternatiflerinde formülasyonlarında kullanılmak üzere *Fusarium venenatum* mantarı fermantasyon teknolojisi kullanılarak ilk olarak 1985'te İngiltere'de Quorn adlı ürün geliştirilmiştir elde edilmiştir (Ismail vd.2020; Lonchamp vd. 2022). Bezelye proteine bir mantar türü olan *Penicilium limosum* eklenmesiyle oluşan ürünün yapısal özelliklerini ve protein sindirilmesini artırdığı bulunmuştur (Zhanga vd. 2024). Soya fasulyesi proteini ve mantar türlerinden *Coprinus comatus*'un birleştirilmesiyle elde edilen sosis fiziksel, dokusal yönden gerçek et ürünlerine yakın profil çizmiştir (Yuan vd. 2022). Soya proteinin fermente edilmesinde *Monascus ruber* ve laktik asit bakterileri kullanılarak yapılan araştırmada soya proteini ideal fermantasyon koşulları altında en yüksek kırmızı pigment renk değerine ulaşılmıştır. Rengindeki belirgin değişiklikler, gerçek ete çok benzeyen bitki proteinli et ürünlerinin geliştirilmesi için önemli bir adımdır (Zhu vd. 2024). Pektinin bitki kaynaklı et ikamelerinin işlenmesinde, dokusunu, rengini ve lezzetini iyileştirmek için önemli bir bileşen olduğu görülmüştür (Zhanga vd. 2024). Bezelye ve buğday proteinlerini içeren bitki temelli et ikamesine hurma posası lifleri eklenen uygulamada (Rasul vd. 2024), geleneksel sığır köftelerine daha yakın bir görünümle sonuçlanabilecek kahverengi-kırmızı tonlar verilerek köfte rengine katkıda bulunulduğu, pancar suyu kullanarak ürünlerde kırmızı et rengi oluşturulmaya çalışılmıştır (Kyriakopoulou vd. 2021; Mazumder vd. 2023).

Lipitler bağlayıcı maddeler olarak işlev görerek modern bitki temelli et ve ürünlerinde kullanılmaktadır. Bitki temelli et ürünlerinde yağ eklenmesi ürünün yumuşaklığını, besin değerini, rengini ve yapısal bütünlüğünü artırmaktadır (Yu vd. 2023). Lipitlerin seçimi esas olarak işlevselliğe, kimyasal kararlılığa, duysal niteliklere, bulunabilirliğe, maliyete, besin değerlerine ve geleneğe veya alışkanlığa bağlı değişmektedir (Chen vd. 2023). En yaygın lipitler, kanola, soya fasulyesi, ayçiçeği, keten tohumu, pamuk, zeytin, kolza tohumu, susam ve hindistan cevizi yağı, yer fıstığı, palmiye ve tropikal kaynaklardan gelmektedir (Singh vd. 2021; Chen vd. 2023). Hindistan cevizi yağı, kakao yağı ve palmiye çekirdeği yağı gibi tropikal yağlar, önemli miktarda kısa ve orta zincirli doymuş yağ asitleri (laurik ve miristik asit gibi (C4-C16) içerir ve bu da diğer bitkisel yağlardan daha yüksek erime noktalarına (24°C'de hindistan cevizi yağı ve 35°C'de palmiye yağı) sahip olmasından dolayı bitki temelli et ve ürünlerinde hayvansal yağlara benzeyen katı bir doku oluşturmasını sağlamaktadır (Chen vd. 2023). Hamburger, köfte ve nuggetlarda doğru dengeyi sağlamak için sıvı

(ayçiçeği ve kanola yağı gibi) ve katı yağların (hindistancevizi veya hurma yağları gibi) bir kombinasyonu kullanılmaktadır (Kyriakopoulou vd. 2021). Fosfolipitler temel sığır eti aroması sağlarken, linolenik asit balık kokusuna ve uçucu orta zincirli dallı yağ asitlerine koyun etinin (kuzu veya koyun eti) belirgin güçlü aromasına katkıda bulunmaktadır. Doymuş stearik asidin proteinler arasındaki bağları güçlendirdiği ve et benzeri lifli yapıların oluşumunu kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Doymamış yağ asitleri ise fazla hidrofobik alan işgal etmiştir ve kompakt jel yapıları oluşturmuştur (Chen vd. 2023). Bitki proteini (mung fasulyesi, bezelye, patates ve soya fasulyesinden) ve 2 ticari bitki yağı (ayçiçek yağı ve hindistan cevizi yağı) yapı ve fiziksel stabiliteye katkıları açısından değerlendirilen bir çalışmada (Masijn vd. 2023) tüm protein kaynakları arasında, ayçiçeği yağı içeren emülsifiye gıda jeli, hindistan cevizi yağı içeren önemli ölçüde doymuş yağ içeriği daha düşük olması nedeniyle, hedeflenen bir yağ kaynağı ve yağ içeriği seçimi, bitki kaynaklı et ikamelerinin sertliğini optimize etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir.

4. BAZI ÜRETİM TEKNİKLERİ

Tüketici kabulünün artması, geleneksel ete dokusal, tat özelliğinin benzemesi ve tasarlanıp geliştirilmesi için üretim teknikleri kullanılmaktadır. Bu tekniklerdeki amaç etin duyu ve dokusal özelliklerine benzer ürünler üretmektir (Angelis vd. 2024). Bitkisel proteinin özellikle doku ve tat alanında hayvansal eti taklit edebilen bir ürüne dönüştürebilmesi için çeşitli işleme teknolojileri kullanılmaktadır. Bitkisel ürünlerden; çeşitli işleme yöntemleriyle protein izolatları ve konsantreleri gibi protein bileşenleri elde edilmektedir. Sonrasında bu proteinler tekstüre ve formüle edilmekte sonuç olarak bitki temelli et ve ürünleri oluşturulmaktadır (Kumar vd. 2020).

Günümüzde bitki temelli et ve ürünleri üretim teknikleri; ekstrüzyon, kesme hücresi ve coutte hücre, eğirme tekniği, dondurularak yapılandırma, 3D baskı, fermentasyon ve emülsiyon olarak gösterilebilmektedir (Singh vd. 2021; Angelis vd. 2024).

Ekstrüzyon; karıştırma, nemlendirme, kesme homojenleştirme, sıkıştırma, ısıtma, genleşme tekniklerinin birleşmesiyle oluşmaktadır (Wang vd. 2023). Bu tekniğin değişkeni çoktur ve bu teknik karmaşık bir termomekanik işlemdir. Gerekli viskoziteye sahip formülasyonlar genellikle bir veya çift vidalı ekstruderler kullanılarak yapılmaktadır. Ekstrüzyon varilindeki bu termomekanik işlem, protein yapısının açılıp, çapraz bağlanması ve toplanmasını sağlamaktadır (Angelis vd. 2024). Bitki kökenli etin üzerinde iyi bir dokusal yapı elde etmek için ekstrüde edilmiş malzemenin viskozitesi uygun sıcaklık, nem ve basınçta tutulmaktadır. Güvenilirliği ve ekonomik değeri nedeniyle tercih edilmektedir.

Ekstrüderin besleme formülasyonu, soğutma kalıbı tasarımı ve çalışma koşullarının tümü, gıda parçasının farklı şeklini, dokusunu ve işlevsel özelliğini düzenlemek için kullanılabilmektedir. Bir dilim etin bir benzerini üretmek için ekstrüzyon ünitesinde ne kadar su kullanıldığına bağlı olarak, ekstrüzyon prosedürleri yüksek nemli işlem veya düşük nemli işlem olarak sınıflandırılabilir. Gıda parçasının benzersiz şekli, dokusu ve işlevsel özelliği, formülasyonu, soğutma kalıbı tasarımı ve ekstrüderin çalışma koşullarıyla kontrol edilebilmektedir. Proses, malzemenin dışarıda ön hazırlığı, ekstrüder de karıştırma-piştirilmesi ve soğutulması olmak üzere 3 proste gerçekleştirilmektedir.

Düşük nemli ekstrüzyonda, dokulu et ikamesi pişirmeden veya kızartmadan önce yeniden sulandırılmaktadır. Yüksek nemli ekstrüzyonda, dokulu parçalar ekstrüzyon işlemi sırasında iyice nemlendirilir, sonrasında nem içeriğini korumak için dondurulmaktadır. Hammaddayı önceden hazırladıktan sonra, işleme sıcaklığını 130-180°C'ye kadar yükseltilebilir. Protein sonunda ekstrüder namlusunda erimeye başlar ve visko elastik kütle daha sonra uzun süreli soğutma kalıbında kalmaktadır. Bu, yapısal olarak uyumlu dokulu proteinler üretilmektedir. Bu yöntemle oluşturulan ürünlerde paketleme kolaylığı da sağlanmış olmaktadır (Arora vd. 2024). Bu işlem teknik en ekonomik olanıdır çünkü besin kalitesi ve üretkenliği süreç boyunca tutarlıdır. Bu teknik kullanımı kolay olan bir tekniktir. Ayrıca su, enerji tasarrufu sağladığı için ekonomiktir. Bu tekniğin dezavantajları ise Maillard reaksiyonu, karamelizasyon, hidroliz ve pigmentlerin bozulması nedeniyle oluşan renk değişimleri gösterilmektedir (Singh vd. 2021).

Kesme hücresi tekniği ekstrüzyon tekniği gibi termomekanik bir işlemdir. İşlem, her ikisi de eş merkezli reometre prensibine dayanan konik bir kesme hücresinde veya silindirik bir Couette hücresinde gerçekleştirilmektedir (Arora vd. 2024,) Ekstrüzyona kıyasla yeni bir yöntem olmakla birlikte iyi tanımlanmış bir kesme uygulamasına izin vermektedir. Kesme hücresi cihazının alt konisi hareket ederken, üst koni sabit durur. Sıcaklığı düzenlemek için buhar makinesi veya ısıtma banyosu kullanılır. Hamur, basit kesme akışına ve ısıya maruz bırakılır soğutulduktan sonra dengeli ve deforme olmayan lifli yapıyla sonuçlanmaktadır (Arora vd. 2024). Bu cihaz ekstrüzyon işleminde görülen yapısal dengeyi kaybetmeden yüksek sıcaklıklarda et ikamelerini oluşturmak için kullanılmaktadır (Peighambardoust vd. 2007). Bu teknoloji daha büyük boyutta ve yumuşak dokulu lifli bitki temelli et ve ürünü oluşturmak için maliyet gerektirmektedir (Singh vd. 2021).

Elektrospinnig yönteminde ince lifler oluşturmak çok karmaşık yoğunlaştırılmış bitki proteininden et ikamesi üretmek için yüksek hızlı eğirme

tekniki kullanılmaktadır. Bu işleme eğirme (iplik) tekniği denilmesi tekstil liflerine şekline benzetilmesindendir. Bu teknikte elektrospin adı verilen bir cihazla uygun proteinlerin ve diğer polimerlerin bir karışımı, şözünürlüklerine, viskozitelerine, iletkenliklerine ve diğer özelliklerine göre oluşturulmaktadır. Tüm koşullar sağlandıktan sonra polimerik bir çözelti Taylor konisinde önce bir lif ve fibril oluşturarak döner ve karışık polimerler oluşturmak için kurutulmaktadır. Bu yöntemde gluten ve zein gibi proteinler kullanılabilir. Düşük fiyatlı, ölçeklendirebilir olması ve fibril şaplarını tek düzeliki yöntemin avantajıdır. Ancak protein lifleri oluşturmak için şartların kontrol etme zorluğu bulunmaktadır (Singh vd. 2021; Arora vd.2024).

Dondurarak yapılandırma: Lifli et ikamesi oluşumu, bitkisel proteinin emülsiyonunun dondurulmasıyla ve ardından hizalanmış, benzersiz gözenekli, birbirine bağlı lifli bir mikro yapı oluşturan buz kristallerinin oluşumuyla elde edilir. Bitkisel bir protein kaynağından geliştirilmiş olmasına rağmen yapısı hayvan eti kaslarına benzer ve katmanlı bir tabaka oluşturmaktadır (Arora vd.2024). Bezelye proteini ve buğday proteini kullanılarak dondurularak yapılandırma tekniği ile bitkisel proteinden nugget hazırlanmıştır. Proteinleri buz kristalleri tutar ve su eklenerek işlemede nem ve protein içeriği arasındaki formülasyon oranı değişmeden kalır ve uzun bir lifli yapı oluşturulur. Bu şalışmayla dondurularak yapılandırma tekniğiyle uzun lifli ve katmanlı bir yapı oluşturulabileceği gösterilmiştir. Ancak bu teknikte üretim yapabilmek, kullanılan protein kaynağı ve türüne bağlıdır. Bu şalışmada kullanılan buğday proteinlerinin et ikamesinin dokusuna dahil edilmesi önemli bir katkı vermiştir ve yapının oluşumunu kolaylaştırmıştır. Dondurularak yapılandırma tekniği Asya ‘da farklı bitki proteinlerinin kullanılmasıyla büyük potansiyele sahiptir (Yuliarti vd. 2021). Bu tekniğin aynı anda çeşitli dondurma koşullarının takip edilmesi olumsuz yönüdür (Singh vd. 2021).

Üç boyutlu (3D) gıda yazıcısı tekniği sığır etinde bulunan et matrisini taklit etmek için gıda formülasyonlarının ve dokusunun diğital modellemesini içermektedir. Protein konsantre macunu, yapısal bir kas dokusu tabakası oluşturan kartuşa doldurulmaktadır. Sürdürülebilir ve kişiye özel beslenme, tüketicilerin etik düşünceleri tarafından daha da yönlendirilen üst düzey restoranlarda başarılı bir şekilde bir uygulama oluşturmuştur. Bu yöntemde düşük kesme gerilimine ve düşük sıcaklıklara sahip olması nedeniyle ekstrüzyon ve kesme hücresi tekniğinin aksine denatürasyon, açılma, birikme gibi durumlar ortaya çıkmamaktadır (Angelis vd. 2024). 3D gıda yazıcılarının temel zorluğu ölçeklenebilirlik süreci, üretim maliyeti, bakım hizmetleri, mekansal yapının karmaşıklığı ve alerjenler, katkı maddeleri, etiketleme ve mutfak yaratıcılığı gibi noktalar yer almaktadır (Singh vd. 2021; Arora vd.2024).

Fermentasyon teknolojisi, gıda formülasyonlarının lezzetini ve işlevselliğini etkin ve en iyi şekilde kullanılmasını sağlamaktadır. Bitkisel proteinler, et ikamelerinin besin profilini artırmak için fermentasyon yoluyla yeni bileşikler oluşturmaktadır. Etin organoleptik özelliklerini, daha uzun raf ömrü ve düşük yağ ile sunan ticari fermente gıda ürünleri fermentasyon teknolojisiyle artırılmaktadır (Singh vd. 2021).

Emülsiyon tekniği; su, hidrokoloidler (örn., sodyum aljinat ve metilselüloz) ve bitki proteinlerini bir koloidal çözeltide stabil bir emülsiyon oluşturmak için karıştırmanın patentli bir tekniktir. Bu teknik, misel kazeinin katyonik çözeltisinde hidrokoloid konsantrasyonunun modülasyonunu sağlayarak bir lif oluşturmaktadır. Ancak, metal iyonlarının çökmesi bitki temelli etin dokusal yapılandırmasını değiştirebilmektedir (Arora vd. 2024). Kazein eklenmesi, iki değerlikli metal katyonları lifli bir yapı oluşturmak için pıhtılaşmaktadır. Tablo 1’de hayvansal et ve ürünleri ile bitki temelli alternatif ürünlerin bileşimi açıdan karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Hayvansal Et ve Ürünlerinin Bitki Temelli Et ve Ürünleriyle Bileşimlerinin Karşılaştırılması

Ürünler	Enerji (kcal)	Protein (g)	K.hidrat (g)	Lipid (g)	Doymuş lipid (g)	Lif (g)	Fe (mg)	B12 (µg)	Referans
Burger (dana)	167-212 kcal	14.79-17.1	0	8.2-17.4	3.2-7.02	0	2.16	1.4	Bryngelsson vd. 2022 Sultan ve ark 2024
Bitki temelli burger	185-212 kcal	13.92-17	9.18 -11	8.9-13.5	1-1.62	3.3-3.9	2.76	-	Bryngelsson vd. 2022 Sultan ve ark 2024
Kıyma (dana)	189-309	18.58-20.01	0	11.31-26.12	5.13-13.4	0	2.04-3.10	1.52-2.13	Bryngelsson vd. 2022 Türkkomp
Bitki temelli kıyma	111-320	14.9-47.30	3.06-19.79	1.10-9.57	0.5-1.5	5.0-14.8	2.64-3.5	-	Curtain ve Grafenauer 2019 Rizzolo-Brime vd 2023 Bryngelsson vd. 2022 Türkkomp
Fileto (tavuk)	94-109	23.49-23.6	0	0.87-1.28	0.4-0.81	0	0.4-0.72	0.76 -1	Ahmad ve vd. 2018, Bryngelsson vd. 2022

Bitki temelli fileto	165-212	11.9-15.66	6.12-12.1	6.09-9.1	0.27-1.2	4.8-5.1	3-3.9	-	Curtain ve Grafenauer 2019 Bryngelsson vd. 2022
Nugget(tavuk)	283	15.6	16.7	18.9	4.44	0	0	0.4	Bryngelsson vd. 2022, McClements ve, McClements 2023
Bitki temelli nugget	212-229	12.3-15.3	17.9-18.8	10.2-11.8	1.2-1.76	2.4-3.8	2.35	0.38	Bryngelsson vd. 2022, McClements, McClements 2023, Rizzolo-Brime vd 2023
Balık (somon)	131-160	22.2 - 23.5	0	4.7-7.3	0.8-1.43	0	0.43-0.68	4.7-4.88	Roe ve ark 2013, McClements ve, McClements 2023
Bitki temelli balık	160-182	2-9.4	14-32	4-8.8	0.7-0.8	3.4-6	-	-	Curtain ve Grafenauer 2019, McClements ve, McClements 2023

Tablo 1'e göre hayvansal et ürünleri ve vegan et ürünlerinin genel olarak enerji, protein ve Fe miktarları benzerlikler göstermektedir. Vegan et ürünlerinin karbonhidrat, lif miktarları daha yüksektir. Hayvansal et ürünlerinin; lipid, doymuş lipid ve B12 vitamin miktarı yüksektir.

5. SÜRDÜREBİLİRLİK

Besin üretimi için toprak, enerji ve su gibi kaynaklar gereklidir (Arora vd.2024). Besin üretiminin işleme, depolama, taşınma , dağıtım ve atıkların dahil olduğu yaşam döngüsünün (besinin ekolojik etkisi) her adımının çevre üzerinde etkisi vardır. Hayvansal besinler özellikle ruminant et, üretiminin ve tüketiminin bitkisel besinlere göre çevresel etkileri(sera gazı gibi) daha fazladır (Akay ve Demir 2019;Smetana vd. 2023; Jaroensin vd. 2024). Hayvancılık endüstrileri; çevresel (sera gazı, aşırı otlatma sonucu arazi bozulması ,toprak erozyonu, biyolojik çeşitlilik kaybı ,zayıf atık yönetimi yeraltı ve yüzey sularının

kirlenmesi) , hayvan refahı (sağlık, davranışlar) ve etik gibi sorunlarla ilişkilidir (Greth 2017;Saari vd. 2021; Parlasca ve Qaim 2022). Dünya genelinde tarım arazilerinin %77 si hayvancılık için kullanılmakta ve buradan üretilen protein tüketilen proteinin %33'ünü oluşturmaktadır (Harwatt 2019). Ayrıca 1 kg et üretmek için 25 kg hayvan yemi ve 15.000 litre su kullanılmaktadır (Erfanian vd 2024). Hayvansal ürünler küresel ısınmanın ve iklim değişikliğinin yaklaşık %30' luk kısmını oluşturur ve suyun tükenmesine, ekosistem bozulmasına ve olumsuz sağlık etkilerine yol açar. Hayvancılık, özellikle sığırlar, tarım sektöründeki en büyük metan yayıcılarıdır; domuz ve sığır eti üretimi ise önemli miktarda CO2 emisyonuna yol açmaktadır (Jareonsin vd 2024). Hayvansal et üretiminde çevreye zararlı etkisi olan fosfor, azot ve diğer kirleticilerin oranı artar ayrıca bitki proteinine göre çevresel kaynak kullanımı daha yüksektir (Ismail vd. 2020; Kumar vd. 2020). Hayvansal kaynaklı protein üretimi tahıl proteini üretimine göre 100 kat fazla su gerektirmektedir (David ve Marcia 2003).

Artan küresel nüfusun besleyici diyetlerle beslenmesi sürdürülebilir beslenme sistemlerinin temelini oluşturmaktadır (Erfanian vd 2024). 2050'ye kadar dünya nüfusunun 10 milyar olması beklenmektedir (Smetana vd 2023). Artan nüfusu beslemek için mevcut besin kaynaklarının %60 oranında artması gerekir (Juraimi vd 2025). Özellikle kaliteli proteine gereksinim artmakta ve 2050 yılına kadar protein eksikliğine sahip insan sayısı 150 milyon civarına ulaşılacağı düşünülmektedir. Dünyada protein eksikliği 6 milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır. 2050 yılına kadar küresel et talebinde %73'lük önemli bir artış olacağı tahmin edilmektedir (Fan vd 2024).

Sürdürülebilir diyetlerin bir diğer önemli yönü ekonomik ve uygun fiyatlı olmasıdır (Munoz-Martínez vd 2023). 2024 Ocak – Ekim dönemlerinde FAO Et Fiyat Endeksi (FMPI)'ne göre et fiyatları ocak göre ekim ayında %10.6 artmış ayrıca et fiyatları bir önceki seneye göre %7.5 üzerine çıkmıştır (FAO 2024). Besin seçiminde çevresel ve sağlık etkileri besin seçimini etkilemektedir. Bitki temelli et ve ürünleri, iklim değişikliğinin azaltılması, çevresel ve sürdürülebilir olmasının yanı sıra sağlıklı, vejeteryan ve lezzetli görülmektedir (Kim ve Zailani 2024; Lim vd 2025). Bitki temelli diyetlerin çevresel sürdürülebilirliğine dair yapılan kapsamlı bir incelemede; bitki temelli diyetlerin sera gazı emisyonlarını, arazi kullanımını ve biyolojik çeşitlilik kaybını azaltabildiği bunun sonucunda da çevresel sürdürülebilirliğe olumlu katkı sağladığı görülmüştür (Carey vd 2023). Bitki temelli et çevresel ve sağlığa olumlu etkisi yönüyle geleneksel etin iyi bir alternatiftir. Bu alternatif ürünleri tüketmek Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile uyumludur. Bitki temelli et düşük doymuş yağ içeriği, yüksek çoklu doymamış yağ ve lif içeriği nedeniyle genel olarak kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır (Lim vd 2025). Vegan ve vejeteryan

diyetler incelendiğinde bu diyetleri tüketmek, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, kanser ve bunama dahil olmak üzere birden fazla kronik hastalık geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkilidir ve ayrıca bu diyetlerin diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve aşırı kilonun önlenmesi üzerine koruyucu bir etkisi olduğu görülmüştür (Wang vd 2023). Besin üretim sektörlerinden tarım, küresel iklim değişikliklerinden en çok etkilenen ve katkı sağlayan sektördür (Tubiello vd 2021). Besin üretim sektörlerinden bir diğeri hayvancılık sektörü ise sera gazı ve karbon emisyon salınımı metan gazı (geviş getirenler) vererek tarım sektörüne göre daha fazla etkilemektedir (Gao ve Sun 2024). Küresel sera gazı emisyonlarında Asya kıtası %55.4 ile ilk sırada yer almaktadır. Sırasıyla Avrupa %16.3, Kuzey Amerika %10.5, Afrika, Güney Amerika ve Okyanusya birlikte %17.8 düzeyine sahiptir (Feng vd.2023). Amerika’da akşam yemeğinde daha sık kırmızı et, kümes hayvanı, balık tüketenlerin daha fazla karbon ayak izi oluşturduğu görülmüştür (Wolfson vd. 2021). İtalya, Çin, Hindistan gibi ülkelerin beslenme modelleri araştırıldığında daha fazla hayvansal protein içeren beslenme modelinin, bitki proteini içeren beslenme modellerine göre daha fazla sera gazı yaydığı görülmüştür (Afrouzi vd. 2023). Bezelyeden yapılan köfteler ile kırmızı etten yapılan köftelerin karbon ayak izi açısından değerlendirildiğinde bezelyeden üretilen köftelerin daha sürdürülebilir olduğu bulunmuştur. Alman sığır etinin % 5ini oluşturan sığır köftelerinin bezelyeden yapılanlarla değiştirilmesi varsayımında karbon tasarrufuna ve karbon faaliyetlerinde azalmaya neden olmuştur. Bu tasarruf miktarı Almanya’nın sera gazı emisyonlarının %1 ine eşittir. Ayrıca bu çalışmada bezelyeden üretilen protein köftelerinin küresel ısınma, asitleşme, arazi kullanımı daha düşük bulunmuştur (Saget vd. 2021). 100 g protein başına bitkisel et ve ürünlerinin su ayak izi; çiftlik kanatlı etinden %76, sığır etinden %77 ve göletlerde yetiştirilen su hayvanlarından iki kat daha küçüktür (Santo vd. 2020).

Son yıllarda besin sektöründe etik kaygısı–sürdürülebilirlik, bitki temelli et ve ürünlerinin toplu beslenme sistemleri içerisinde tercih edilebilirliği ve öneminin artmasına neden olmuştur (Ali ve Bharali 2025;Lim vd 2025). Bitki temelli et ve ürünlerinin piyasası 2026 yılına kadar 30 milyar doların üzerinde olması öngörülmektedir (Rout vd 2024). Amerika’daki bitki temelli et sektörü yaklaşık 3.21 milyar doları değerindedir. Bu sektörde 2025 ile 2030 yılları arasında %18.1’lik büyüme beklenmektedir. Dünyanın birçok ülkesinde bulunan İngiltere kaynaklı Quorn ürünleri, İsviçre kökenli Nestle, Güney Afrika kökenli Fry Family Food bu ürünleri dünya genelinde üreten şirketlerden bazılarıdır. Amerika’daki Impossible Foods ve Beyond Meat gibi markalar ve uluslararası alanda Burger King, KFC ve McDonald’s gibi fastfood zincirlerinde de bitki temelli et ürünlerini satışa sunmakta ve yeni menüler ortaya çıkarılmaktadır (Rout

vd 2024;Ali ve Bharali 2025). Bitki temelli et ürünlerinin pazar payının artması daha çok şirketin bu ürünleri üretmesini sağlamıştır. Ayrıca hedef olarak sadece vegan veya vejeteryanlar değil daha geniş tüketici grubunu hedef almaktadır (Aschemann-Witzel vd 2023). Çin gibi kalabalık nüfuslu ülkelerde bitki temelli et ve ürünlerinin pazarı artmaya başlamıştır. 2020’de Çin’de Starbucks ve KFC yeni bitki temelli et ürünleri pazara sunmuştur (Shen vd 2024). Ayrıca Hindistan gibi vejeteryen geleneği olan ülkelerde bitki temelli et ürünlerinin gelişmesi ve büyümesi önemli bir pazardır (Ali ve Bharali 2025).

Bitki temelli et ve ürünlerinin tüketimi; pişirme becerileri, ürün bulunabilirliği, sosyal etki, aşinalık, et tüketme tercihi isteği, et tüketimini azaltma ve çevresel sürdürülebilirlik, etiketlemede sunulan güvenilirlik ve güvenilirlik dışı bilgiler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Juraimi vd 2025;Naughton vd 2025). Singapur ve Birleşik Krallık'taki 404 düzenli tüketici (haftada en az bir kez bitki temelli et tüketenler tüketimi olanlar) arasında yapılan çalışmada (Juraimi vd 2025) Birleşik Krallıkta tüketicilerin bitki temelli ete yönelimini; genellikle motivasyonel ifadeler ve bitki temelli et ürünlerinin çevreye ve hayvan refahına olumlu katkısı etkilemiştir. Singapur'daki tüketiciler ise bitki temelli etin insan vücudu üzerindeki etkisini önemsemişlerdir. Bununla birlikte, her iki ülkede tüketiciler bitki temelli et ürünlerinin gelişiminden ve mevcut ürünlerden memnun olsalar da erişilebilirlik ve ürün kalitesinin iyileştirilmesini istemişlerdir.

İngiltere’de bitki temelli köftelerin etiketlenmesi üzerine yapılan çalışmada (Naughton vd 2025) ürün türü ve fiyatın tüketici seçimini etkileyen ana faktör olduğu, ancak ürün faydalarını vurgulayan uygun etiketlemenin, tercihleri bitki temelli et ve ürünlerine yönelttiği görülmüştür. Özellikle protein, düşük doymuş yağ içeriği, tat ve besinsel faydaları vurgulamak, bitki temelli ürünlerin çekiciliğini artırmıştır. Ayrıca hayvansal üretimde kullanılan antibiyotikler, antibiyotiklerin insan vücudunda direncine sebep olması tüketicilerin bitki temelli ete yönelmesini sağlamıştır (Samed vd 2024). Bir başka tüketici çalışmasında (Zandstra vd 2024) bitki temelli burger ve bir et burgerinin karşılaştırıldığında bitki temelli burger yerken daha gururlu, havalı, daha az suçlu ve endişeli hissettikleri sonucu ortaya koyulmuştur.

6.SONUÇ

Dünyada nüfusun artması, hayvansal et üretiminin yetersiz kalmasına ve et fiyatlarının yükselmesine yol açacaktır. Hayvansal et ve hayvancılık ürünleri sera gazı emisyonunun artmasına ve su kaynaklarının kullanıma sebep olmaktadır. Ayrıca hayvansal ürünler sağlık açısından olumsuz etkilere sahiptir. Bütün bu sebepler göz önüne alındığında bitki temelli et ürünlerinin hayvansal et

ürünlerinin yerine alternatif olarak geçişi kolaylaştırmıştır. Bitki temelli etin insan sağlığına olan koruyucu etkisi, sürdürülebilirliğe olumlu etkisi, artan pazar seçenekleri ve üretim teknolojisinin artması tercihleri bitki temelli ete yöneltmiştir. Bitki temelli et üretiminde kullanılan soya, baklagil, tahıllar, sebze, mantar ve deniz yosunu (algler) proteinlerinin kullanımı çevreye ve sağlığa olumlu etkisi bulunmaktadır. Bitki temelli et ve ürünlerinin protein ve enerji miktarlarının hayvansal ete yakın olması hayvansal et ikamesi için iyi bir kaynak olarak görülmektedir. Bitki temelli et ve ürünlerinin ayrıca diyet lifi açısından zengin olması gibi birçok sağlık riskleri ile sürdürülebilir diyet modelleri de eklendiğinde düşünüldüğünde tüketiciler arasında hızla artan talebin olduğu görülmektedir. Üretim teknolojilerinin ve yeni besin kaynaklarının bu süreçlere eklenmesiyle bitki temelli et ürünleri hayvansal ete karşı gelecekteki önemini daha da artıracaktır ve geleceğin besinleri arasında yerini alması öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdullah FA, Dordevic D , Kabourkova E, Zemancová J ,Dordevic S 2022. Antioxidant and sensorial properties: Meat analogues versus conventional meat products processes 2022, 10, 1864. [https:// doi.org/10.3390/pr10091864](https://doi.org/10.3390/pr10091864)
- Afrouzi HN , Ahmed J , Siddique B.M, Khairuddin N, Hassan A 2023. A comprehensive review on carbon footprint of regular diet and ways to improving lowered emissions Results in Engineering Volume 18, June 2023, 101054 <https://doi.org/10.1016/j.rineng.2023.101054>
- Ahmad RS, Imran A, Hussain M.B 2018 Nutritional composition of meat. In Meat science and nutrition [MS Arshad, editor]. London, UK: IntechOpen Limited. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.77045>
- Akay G ,Demir LS 2019.Toplum Beslenmesinde Sürdürülebilirlik ve Çevre Selcuk Med J 2020;36(3): 282-287 DOI: 10.30733/std.2020.01341
- Alcorta A, Porta A , Tárrega A , Alvarez MD , Vaquero MP 2021. Foods for plant-based diets: Challenges and Innovations Foods 2021, 10(2), 293; <https://doi.org/10.3390/foods10020293> <https://www.mdpi.com/journal/foods>
- Ali A , Bharali P 2025 The rise of plant-based meat alternatives: Challenges and perspectives Food Bioscience 68 (2025) 106640 <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.106640>
- Andreani, G., Sogari, G., Marti, A., Foldi, F., Dagevos, H., & Martini, D. (2023). Plant-Based Meat Alternatives: Technological, Nutritional, Environmental, Market, and Social Challenges and Opportunities. Nutrients, 15(2), 452. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu15020452>
- Angelis D, Goot AJ, Pasqualone A ,Summo C 2024. Advancements in texturization processes for the development of plant-based meat analogs: a review Current Opinion in Food Science 2024, 58:101192 <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2024.101192> www.sciencedirect.com
- Arora S, Kataria P, Nautiyal M, Tuteja I, Sharma V, Ahmad F,Haque S, Shahwan M, Capanoglu E, Vashishth R, Gupta A.K 2023. Comprehensive review on the role of plant protein as a possible meat analogue: framing the future of meat ACS Omega Volume 8, Issue 26 July 4, 2023 Pages23227-24127 <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c01373>
- Aschemann-Witzel J , Mulders M, Mouritzen S.L 2023 Outside-in and bottom-up: Using sustainability transitions to understand the development phases of mainstreaming plant-based in the food sector in a meat and dairy focused economy Technological Forecasting & Social Change 197 (2023) 122906 <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2023.122906>
- Ayalew DB, Abera BD , Adiss Y.L 2024. Effect of roasting temperature and soaking time on the nutritional, antinutritional and sensory properties of protein-based meat analog from lupine Heliyon 10 (2024) e33122<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33122> journal homepage: www.cell.com/heliyon

- Baig MA, Ajayi FF, Hamdi M, Baba W, Brishti FH, Khalid N, Zhou W , Maqsood S 2024. Recent research advances in meat analogues: A Comprehensive review on production, protein sources, quality attributes, analytical techniques used, and consumer perception *Food Reviews International* <https://doi.org/10.1080/87559129.2024.2396855>
- Bakhsh A, Park J, Baritugo K.A, Kim B, Moon S.S, Rahman A ,Park S 2023. A holistic approach toward development of plant-based meat alternatives through incorporation of novel microalgae-based ingredients *Frontiers in Nutrition* 10:1110613 doi: 10.3389/fnut.2023.1110613
- Belloque J, García M.C, Torre M, Marina M.L 2002. Analysis of soyabean proteins in meat products: A Review *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 42:5, 507-532 <https://doi.org/10.1080/20024091054238>
- Bryngelsson S, Moshtaghian H, Bianchi M, Hallstrom E 2022. Nutritional assessment of plant-based meat analogues on the Swedish market *International Journal of Food Sciences And Nutrition* 2022, VOL. 73, NO. 7,889 -901 <https://doi.org/10.1080/09637486.2022.2078286>
- Caporgnoa MP, Böckera L, Müssnera C, Stirnemann E, Haberkorn I, Adelmannd H, Handschin S, Windhabc E.J, Mathys A 2020. Extruded meat analogues based on yellow, heterotrophically cultivated *Auxenochlorella protothecoides* microalgae *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 59 (2020) 102275 <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2019.102275> journal homepage: www.elsevier.com/locate/ifset
- Carey C.N, Paquette M, Sahye-Pudaruth S, Dadvar A Dinh D., Khodabandehlou K, Liang F, Mishra E, Sidhu M, Brown R, Tandon S, Wanyan J, Bazinet R.P, Hanley A.J, Malik V, Sievenpiper J.L, Jenkins D. JA 2023 The Environmental Sustainability of Plant-Based Dietary Patterns: A Scoping Review *The Journal of Nutrition* 153 (2023) 857–869 <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.02.001>
- Carmo CS, Rieder A, Varela P, Zobel H, Dessev T, Nersten S, Gaber S. M, Sahlström S, Knutsen S.H 2023. Texturized vegetable protein from a faba bean protein concentrate and an oat fraction: Impact on physicochemical, nutritional, textural and sensory properties *Future Foods* 7 (2023) 100228 <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2023.100228> journal homepage: www.elsevier.com/locate/fufo
- Cebirbay, 2022 Fonksiyonel Besin Kaynaklarına Farklı Bir Bakış: Su Yosunları, Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi,5 (3), 40-47.
- Chen Q , Chen Z , Zhang J, Wang Q, Wang Y 2023 Application of lipids and their potential replacers in plant-based meat analogs *Trends in Food Science & Technology* 138 (2023) 645–654 <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.07.007>
- Cite this as :BMJ 2019;365:12110
- Craig, W.J.; Mangels, A.R. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009, 109, 1266–1282.

- Curtain ve Grafenauer 2019 Plant-Based Meat Substitutes in the Flexitarian Age: An Audit of Products on Supermarket Shelves *Nutrients* 2019, 11, 2603; doi:10.3390/nu11112603 www.mdpi.com/journal/nutrients
- David P, Marcia P Sustainability of meat-based and plant-based diets and the environment 2003. *The American Journal of Clinical Nutrition* Volume 78, Issue 3, , Pages 660S-663S <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.660S>
- Erfanian S , Qin S, Waseem L.A , Dayo M.A 2024 Cultivating a greener plate: understanding consumer choices in the plant-based meat revolution for sustainable diets based meat revolution for sustainable diets. *Front. Sustain. Food Syst.* 7:1315448. doi: 10.3389/fsufs.2023.1315448
- Espinosa-Ramírez J, Mondragón-Portocarrero A.C, Rodríguez J.A, Lorenzo J.M, Santos E.M 2023 Algae as a potential source of protein meat alternatives *Frontiers in Nutrition* Front Sec. Nutrition and Food Science Technology Volume 10 - 2023 <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1254300>
- Fan X , Zhang X, Wu X, Ma W, Bai Z, Ma L 2024 Toward sustainable food systems: global initiatives and innovations *Front. Agr. Sci. Eng.* 2024, 11(1): 197–209 <https://doi.org/10.15302/J-FASE-2024544>
- Feng S, Lakshmanan P, Zhang Y, Zhang T, Liang T, Zhang W, Chen X, Wang X 2023 A comprehensive continental-scale analysis of carbon footprint of food production: Comparing continents around the world *Journal of Cleaner Production* Volume 426, 10 November 2023, 138939 <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2023.138939>
- Fernandes WD , Pinto FR , Barroso S., Gil M.M 2023. Development, Characterisation, and Consumer Acceptance of an Innovative Vegan Burger with Seaweed Sustainability 2023, 15, 10869. <https://doi.org/10.3390/su151410869>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome, 2024 Meat Market Review Emerging trends and outlook in 2024 (www.fao.org/publications/sales@fao.org).
- Grethe H 2017 The Economics of Farm Animal Welfare Annual Review of Resource Economics 2017.9:75–94 <https://doi.org/10.1146/annurev-resource.100516-053419>
- Gullóna B, Gagaouab M, Barbac FJ, Gullóna P, Zhang W, Lorenzo JM 2020. Seaweeds as promising resource of bioactive compounds: Overview of novel extraction strategies and design of tailored meat products *Trends in Food Science & Technology* 100(2020) 1-18 <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.039>
- Harwatt H 2019 Including animal to plant protein shifts in climate change mitigation policy: a proposed three-step strategy *Climate Policy* <https://doi.org/10.1080/14693062.2018.1528965>
- Ismail I, Hwang YH, Joo ST 2020. Meat analog as future food: a review *Journal of Animal Science and Technology* 2020;62(2):111-120 <https://doi.org/10.5187/jast.2020.62.2.111> pISSN 2672-0191 eISSN 2055-0391

- Jareonsin S , Pumas C ,Jaitiang D , Uttaratat T 2024.Green fusion proteins: An approach to sustainable nutrition blending plant and algae-based proteins for a circular food system *Future Foods* 10 (2024) 100415 <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2024.100415>
- Jiang R, Xiao Z , , Huo J, Wang H, Li H, Su S , Duan Y ,Gao Y 2022. Effects of rice bran content on plant-based simulated meat: From the aspects of apparent properties and structural characteristics *Food Chemistry* 380 (2022) 131842 <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131842>
- Juraimi S.A, Pink A.E, Sheen F , Gatzemeier J, Embling R, Smith B 2025 A mixed-methods exploration of regular consumers' experiences of plant-based meat alternatives (PBMA) in Singapore and the United Kingdom *Future Foods* 11 (2025) 100641 <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2025.100641>
- Kim Y, Zailani S 2024 Pull and push factors of Koreans' sustainable consumption behaviours from plant-based meat products *Environmental Challenges* 15 (2024) 100886 <https://doi.org/10.1016/j.envc.2024.100886>
- Kumar A, Mehta N, Malav O.P, Verma A.K, Umraw P, Krishna kanth M, 2019The Structure of Meat Analogs,Editor(s): Laurence Melton, Fereidoon Shahidi, Peter Varelis,Encyclopedia of Food Chemistry,Academic Press,2019,Pages 105-109,ISBN 9780128140451,<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21705-8>.
- Kumar P, Chatli MK, Mehta N, Singha P , Malavb OP , Verma AK 2017 Meat analogues: Health promising sustainable meat substitutes *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017, VOL. 57, NO. 5, 923–932 <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.939739>
- Kumar S, Kumar V, Sharma R, Paul AA, Suthar P ,Saini R 2020 Plant Proteins as Healthy, Sustainable and Integrative Meat Alternates *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94094>
- Kyriakopoulou K, Keppler JK , Goot AJ 2021. Functionality of Ingredients and Additives in Plant-Based Meat Analogues *Foods* 2021, 10(3),600; <https://doi.org/10.3390/foods10030600>
- Lee YY, Lee S, Ham SH, Lee MG, Hahn J, Kim Y ,Choi Y.J 2024 Relationship between sensory attributes andinstrumental texture properties in meatanalog patty system substituted with sweetpotato stem *Journal of the Science of Food and Agriculture* Volume 104, Issue 11 Aug 2024 Page, 6351-7017 <https://doi.org/10.1002/jsfa.13533>
- Li Y,Jiang R,Gao Y ,Duan Y , Zhang Y,Zhu M, Xiao Z 2022. Investigation of the Effect of Rice Bran Content on the Antioxidant Capacity and Related Molecular Conformations of Plant-Based Simulated Meat Based on Raman Spectroscopy *Foods* 2022, 11(21),3529; <https://doi.org/10.3390/foods11213529>
- Lim C.S, Wong S.C, Yeo C.M 2025 Plant-Based Meat consumption value: vegetarian and non-vegetarian *Appetite* 212 (2025) 108015 <https://doi.org/10.1016/j.appet.2025.108015>

- Lonchamp J, Stewart K , Munialo C.D , Evans L , Akintoye M, Gordon S, Clegg P.S, Willoughby N. Euston S.R(2022) Mycoprotein as novel functional ingredient: Mapping of functionality, composition and structure throughout the Quorn fermentation process Food Chemistry 396 (2022) 133736 <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133736> journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchem
- Masijn Q, Libberecht S, Meyfroot A, Goemaere O, Hanskens J, Fraeye I 2023 Structure and physical stability of plant-based food gel systems: Impact of protein (mung bean, pea, potato, soybean) and fat (coconut, sunflower) Heliyon 9 (2023) e18894 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18894> journal homepage: www.cell.com/heliyon
- Mazumder AR,Sukhot S, Phonphimai P, Ketnawa S, Chaijan M,Grossmann L Rawdkuen S 2023. Mushroom–Legume-Based Minced Meat: Physico-Chemical and Sensory Properties Foods 2023, 12, 2094. <https://doi.org/10.3390/foods12112094>
- McClements I.F, McClements DJ 2023 Designing healthier plant-based foods: Fortification, digestion, and bioavailability Food Research International 169 (2023) 112853 <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112853>
- Meza S, Canizares L , Dannenberg B , Peres BB , Rodrigues LA, Mardade C, Leon MA ,Gaioso CA, Egea I,Oliveira M 2024 Sustainable rice bran protein: Composition, extraction, quality properties and applications Trends in Food Science & Technology Volume 145, March 2024, 104355 <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104355>
- Muñoz-Martínez J, Elías R. A , Batlle-Bayer L , Cussó-Parcerisas I, Carrillo-Álvarez E 2023 Optimizing sustainable, affordable and healthy diets and estimating the impact of plant-based substitutes to milk and meat: A case study in Spain Journal of Cleaner Production 424 (2023) 138775 <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2023.138775>
- Naik B, Mishra R, Kumar V, Mishra S, Gupta U, Rustagi S, Gupta A ,Preet M,Bhatt S,Rizwanuddin S 2024. Micro-algae: Revolutionizing food production for a healthy and sustainable future Journal of Agriculture and Food Research 15 (2024) 100939 <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100939>
- Naughton P, Schramm J.B, Lichters M 2025 The eyes eat first: Improving consumer acceptance of plant-based meat alternatives by adjusting front-of-pack labeling Food Quality and Preference 131 (2025) 105567 <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2025.105567>
- Nowacka M , Trusinska M , Chraniuk P, Drudi F, Lukasiewicz J , Nguyen N.P, Przybyszewska A, Pobiega K , Tappi S , Tylewicz U, Rybak K,Wiktor A 2023. Developments in Plant Proteins Production for Meat and Fish Analogues *Molecules* 2023, 28(7), 2966; <https://doi.org/10.3390/molecules28072966> <https://www.mdpi.com/journal/molecules>
- Pandey DK, Singh S , Dubey SK, Mehra TS, Dixit S , Sawargaonkar G 2023.Nutrient Profiling of Lablab Bean (*Lablab purpureus*) from North-eastern India: A Potential

- Legume for Plant-Based Meat Alternatives *Journal of Food Composition and Analysis* 119 (2023) 105252 <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105252> journal homepage: www.elsevier.com/locate/jfca
- Parlasca M.C and Qaim M 2022 Meat Consumption and Sustainability Annual Review of Resource Economics Volume 14, 2022 <https://doi.org/10.1146/annurev-resource-111820-032340>
- Peighambardoust SH, Brenk S, Goot AJ, Hamer RJ, Boom RM 2007. Dough Processing in a Couette-type Device with Varying Eccentricity: Effect on Glutenin Macropolymer Properties and Dough Micro-Structure. *J Cereal Sci* 45(1):34–48. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2006.05.009>
- Plolla U, Petritzb H, Stern T 2020. A Social Innovation Perspective On Dietary Transitions: Diffusion of Vegetarianism and Veganism in Austria *Environmental Innovation and Societal Transitions* 36 2020 164-176 <https://doi.org/10.1016/j.eist.2020.07.001>
- Ramos-Díaz JM , Kantanen K, Edelmann JM, Jouppila K, Sontag-Strohm T, Piironen V. 2022. Functionality of Oat Fiber Concentrate and Faba Bean Protein Concentrate in Plant-based Substitutes for Minced Meat *Current Research in Food Science* 5(2022)858–867 <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.04.010>
- Rasul S , Tarique M, Alkaabi A , Kamal-Eldin A, Chiang J.H , Yuliarti O (2024) Evaluating the effects of insoluble date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) fibers on meat analogue patties composed of pea and wheat protein isolates *Food Research International* 197 (2024) 115158 <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.115158> journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodres
- Rizzolo-Brime, L, Orta-Ramirez, A, Puyol Martin Y, Jakszyn, P 2023 Nutritional Assessment of Plant-Based Meat Alternatives: A Comparison of Nutritional Information of Plant-Based Meat Alternatives in Spanish Supermarkets. *Nutrients* 2023, 15, 1325. <https://doi.org/10.3390/nu15061325>
- Roe M, Church S, Pinchen H, Finglas P (2013) Nutrient analysis of fish and fish products: analytical report. Norwich, United Kingdom: Institute of Food Research <http://www.dh.gov.uk/publications>
- Romão B, Botelho R, Nakano EY, Raposo A, Han H, Vega-Muñoz A, Ariza-Montes A and Zandonadi R 2022 Are Vegan Alternatives to Meat Products Healthy? A Study on Nutrients and Main Ingredients of Products Commercialized in Brazil *Frontiers in Public Health* Volume 10 Article 900598 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.900598> www.frontiersin.org 1 May 2022
- Rout S , RS S , Srivastav P.P 2024 A review on development of plant-based meat analogues as future sustainable food *International Journal of Food Science and Technology* 2024, 59, 481–487 doi:10.1111/ijfs.16627
- Saari U.A , Herstatt C, Tiwari R , Dedehayir O, Makinen S.J 2021 The vegan trend and the microfoundations of institutional change: A commentary on food producers' sustainable innovation journeys in Europe *Trends in Food Science & Technology* 107 (2021) 161–167 <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.10.003>

- Saget S, Costa M, Santos C.S, Vasconcelos M.W, Gibbons J, Styles D, Williams M 2021. Substitution of Beef with Pea Protein Reduces the Environmental Footprint of Meat Balls Whilst Supporting Health and Climate Stabilisation Goals *Journal of Cleaner Production* 297 (2021) 126447 <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.126447>
- Samad A, Kumari S, Hossain J, Alam N, Kim S-H, Kim C-J, Lee E-Y, Hwang Y.H, Joo S-T 2024 Recent market analysis of plant protein-based meat alternatives and future prospect *Journal of Animal & Plant Sciences*, 34(4): 2024, Page: 977-987 *J. Anim. Plant Sci.*, 34 (4) 2024 Samad et al., ISSN (print): 1018-7081; ISSN (online): 2309-8694 <https://doi.org/10.36899/JAPS.2024.4.0781>
- Santo RE, Kim BF, Goldman SE, Dutkiewicz J, Biehl E.MB, Bloem MW, Neff RA., Nachman KE 2020 Considering Plant-Based Meat Substitutes and Cell-Based Meats: A Public Health and Food Systems Perspective *Frontiers in Sustainable Food Systems* Volume 4 | Article 134 doi: 10.3389/fsufs.2020.00134
- Shah S ,Joshi HT 2023 Factors Shaping the Adoption of Sustainable Vegan Diet *International Journal of Consumer Studies* 2024;48:e13034 <https://doi.org/10.1111/ijcs.13034> [wileyonlinelibrary.com/journal/ijcs](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcs.13034)
- Sharma A, Rawat K, Jattan P, Kumar P, Tokusoglu O, Kumar P, Vural H, Singh A 2020 Formula Refining Through Composite Blend of Soya, Alfalfa, and Wheat Flour; A vegan Meat Approach *J Food Process Preservation* 2020;46:e15235. <https://doi.org/10.1111/jfpp.15235> [wileyonlinelibrary.com/journal/jfpp](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfpp.15235)
- Shen C, Wu X, Zhang E, Liu, Y 2024 Factors Impacting Plant-Based Meat Product Consumption: A Consumer Survey Conducted in a NewFirst-Tier City in China. *Foods* 2024, 13, 3496. <https://doi.org/10.3390/foods13213496>
- Silva VT , Mateus N, Freitas V, Fernandes A 2024. Plant-Based Meat Analogues: Exploring Proteins, Fibers and Polyphenolic Compounds as Functional Ingredients for Future Food Solutions *Foods* 2024, 13, 2303. Doi: 10.3390/foods13142303.
- Singh M, Trivedi N , Enamala M, Kuppam C , Parikh P, Nikolova M, Chavali M 2021 Plant-based Meat Analogue (PBMA) as a Sustainable Food: A Concise Review *European Food Research and Technology* (2021) 247:2499–2526 <https://doi.org/10.1007/s00217-021-03810-1>
- Smetana S, Ristic D, Pleissner D, Tuomisto H.L, Parniakov O, Heinz V, 2023 Meat substitutes: Resource demands and environmental footprints, Resources, Conservation and Recycling, Volume 190, 2023, 106831, ISSN 0921-3449, <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2022.106831>.
- Sousa R, Portmann R , Isidra Recio I, Dubois S, Egger L 2023. Comparison of in Vitro Digestibility and DIAAR Between Vegan and Meat Burgers Before and After grilling *Food Research International* 166 (2023) 112569 <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112569> journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodres
- Sultan L, Maganinho M, Padrão P 2024 Comparative assessment of the nutritional composition and degree of processing of meat products and their plant-based

- analogues *Journal of Food Composition and Analysis* 133 (2024) 106390
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.106390>
- Tubiello F.N, Rosenzweig C, Conchedda G, Karl K, Gütschow J, Xueyao P, Obli-Laryea G, Wanner N, Qiu S.Y, Barros J.D, Flammini A, Mencos-Contreras2 E, Souza L, Quadrelli R, Heiðarsdóttir H, Benoit P, Hayek M, Sandalow D 2021 Greenhouse gas emissions from food systems: building the evidence base *Environ. Res. Lett.* 16 (2021) 065007 <https://doi.org/10.1088/1748-9326/ac018e>
- TÜBER 2022 [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf)
[db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf)
- ULUSAL GIDA KOMPOZİSYON VERİ TABANI TÜRK KOMP <https://turkomp.tarimorman.gov.tr/databasetype=foods>
- Viadel A, Laguna L, Tárrega A 2024 Rheological and Sensory Properties of Chickpea and Quinoa Pastes and Gels for Plant-based Product Development *J Texture Stud.* 2024;55:e12858. <https://doi.org/10.1111/jtxs.1285>
- Vignesh K, Yadav DK, Wadikar DD and Semwal AD 2024 Exploring sustenance: cereal legume combinations for vegan meat development *Sustainable Food Technology* ,2024,2,32–47 DOI: 10.1039/d3fb00074
- Vliet S, Kronberg SL, Provenza FD 2020 Plant-Based Meats, Human Health, and Climate Change *Frontiers in Sustainable Food Systems* Volume 4 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.00128>
- Wang T, Masedunskas A, Willett W.C, Fontana L 2023 Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks *European Heart Journal* (2023) 44, 3423–3439 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad436>
- Wanga Y, Lyua B, Fua H, Lia J, Jia L, Gong H, Zhanga R, Liua J, Yua H 2023 The Development Process of Plant-based Meat Alternatives: Raw Material Formulations and Processing Strategies *Food Research International* 167(2023)112689 <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112689>
- Wolfson JA, Willits-Smith AM, Leung CW, Heller MC, Rose D 2022 Cooking at Home, Fast Food, Meat Consumption, and Dietary Carbon Footprint among US Adults *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 853. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020853> <https://www.mdpi.com/journal/ijerph>
- World Health Organization. Regional Office for Europe. (2021). Plant-based diets and their impact on health, sustainability and the environment: a review of the evidence: WHO European Office for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349086>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO-
- Yu J, Wang L, Zhang Z 2023 Plant-Based Meat Proteins: Processing, Nutrition Composition, and Future Prospects *Foods* 2023, 12, 4180. <https://doi.org/10.3390/foods12224180>

- Yuan X, Zhu X, Sun R, Jiang W, Zhang D, Liu H, Sun B 2022 Sensory Attributes and Characterization of Aroma Profiles of Fermented Sausages Based on Fibrous-like Meat Substitute from Soybean Protein and *Coprinus comatus* Food Chemistry 373 (2022) 131537 <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131537>
- Yuliarti O, Kovis T.JK, Yi NJ 2021 Structuring the Meat Analogue by Using Plant-based Derived Composites Journal of Food Engineering 288 (2021) 110138 <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2020.110138>
journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jfoodeng>
- Zahari I , Ferawati F, Helstad A, Ahlström C, Östbring K , Rayner M, Purhagen JK 2020 Development of High-Moisture Meat Analogues with Hemp and Soy Protein Using Extrusion Cooking Foods 2020, 9, 772; doi:10.3390/foods9060772 www.mdpi.com/journal/foods
- Zandstra E.H , Ossel L , Neufingerl N 2024 Eating a plant-based burger makes me feel proud and cool: An online survey on food-evoked emotions of plant-based meat Food Quality and Preference 113(2024)105046 <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2023.105046>
- Zhang X, Zhang Z , Zhang G ,Shen A , Zhang T , Jiang L , El-Seedi H, Zhang G, Sui X 2024 Legumes As An Alternative Protein Source in Plant-based foods: Applications, Challenges, and Strategies Current Research in Food Science 9 (2024) 100876 <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2024.100876> journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/current-research-in-food-science
- Zhang C, Wua X , Chena J, Zhou J 2024 Novel fungal alternative proteins from *Penicillium limosum* for enhancing structural and functional properties of plant-based meat analogues Food Chemistry 444(2024)138627 <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.138627> journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchem
- Zhang J, Liua P, Wua A, Songa Y , Lia Q, Liaoa X, Zhao J 2024 Towards understanding pectin-protein interaction and the role of pectin in plant-based meat analogs constructing LWT-Food Science and Technology 202 (2024) 116325 homepage: www.elsevier.com/locate/lwt <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.116325>
- Zheng Y, Li Y, Satija A, Pan A, Sotos-Prieto M, Rimm E, Willett WC, Hu FB 2019 Association of Changes in Red Meat Consumption with Total and Cause Specific Mortality Among US Women and Men: Two Prospective Cohort Studies *BMJ* 2019; 365 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l2110>
- Zhu J, Zhu Y , Zhang X, Ma W, Cao H, Ye X, Chen J 2024 Lactic acid bacteria-assisted *Monascus* fermentation textured soy protein: Coloring plant-based meat and the dynamic changes of its physicochemical properties Food Bioscience 61 (2024) 104984 <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.104984> journal homepage: www.elsevier.com/locate/fbio

11. Bölüm

Kolon Polipleri Patolojisi

Gökhan VARLI ¹

1. Giriş

Kolon polipleri, kolorektal mukozanın lümen içine doğru yaptığı proliferatif çıkıntılardır. Genellikle iyi huylu olmalarına rağmen, bazı tipleri malign transformasyona uğrayarak kolorektal kanserin (KRK) gelişiminde önemli bir rol oynar. KRK, dünyada en sık görülen malignitelerden biridir ve poliplerin erken evrede saptanıp çıkarılması, hastalığın önlenmesi açısından kritik önemdedir (1). Bu bölümde kolon poliplerinin patolojik sınıflandırması, histopatolojik özellikleri, moleküler değişiklikleri ve klinik önemi detaylı şekilde incelenecektir.

2. Kolon Poliplerinin Sınıflandırılması

2.1. Morfolojik Sınıflandırma

Kolon polipleri makroskopik yapısına göre üç ana gruba ayrılır:

- **Sesil polipler:** Geniş tabanlı, mukozaya yapışık lezyonlardır.
- **Pedinküllü polipler:** Saplı ve mukozadan dışa doğru belirgin çıkıntı gösterirler.
- **Düz (flat) lezyonlar:** Yüzeyden hafif kabarık veya tamamen yüzeye yapışık olup endoskopide saptanması güçtür (2).

2.2. Histolojik Sınıflandırma

2.2.1. Neoplastik Polipler

- **Adenomlar**
 - Tubüler adenom
 - Villöz adenom
 - Tubulovillöz adenom
- **Serrated lezyonlar**
 - Sessil serrated adenom/polip (SSA/P)
 - Tradisyonel serrated adenom (TSA)

¹ Dr. Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi Tıp Fakültesi

2.2.2. Non-neoplastik Polipler

- Hiperplastik polipler
- İnflamatuvar polipler
- Hamartomatöz polipler (Peutz-Jeghers, juvenil polipler)

3. Adenomatöz Polipler

3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Adenomatöz polipler, kolonun en yaygın neoplastik lezyonlarıdır. Genellikle displazi içerirler ve bu özellikleri nedeniyle kolorektal kanserin öncü lezyonlarıdır (3). Histopatolojik olarak hiperkromatik nükleus, değişken düzeyde nükleer sıralanma, nükleol belirginliği ve polarite kaybı izlenir.

Adenomatöz polip tek bir kript odağında başlarlar ve büyüyerek normal epitelin yerini alırlar. Tek kriptli adenomlar nadirdir ve tipik olarak Familial Adenomatöz Polipozis’li (FAP) hastaları etkilerler. Yeni adenomatöz bezler neoplastik yüzey epitelinin içeri doğru yaptığı girintiler ile oluşur (4).

Adenom riski hereditör sendromlu hastalar dışında 40 yaşında keskin bir yükseliş gösterir ve 60-70 yaş civarında pik yapar. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (4).

3.2. Histolojik Alt Tipler

- **Tübüler adenom:** Küçük çaplı, iyi diferansiye tübüler glandlardan oluşur. En sık görülen adenom tipi olup %68-87 oranında izlenirler. Tübüler adenomların büyük bir kısmı kolonda görülmekle birlikte, mide ve ince bağırsakta da görülebilir (4). Yaklaşık yarısı rektosigmoidde yerleşir. Çoğunlukla saplı, düzgün yüzeyli 0,5-1 cm çaplı lezyonlardır. Tübüler adenomlarda kript tabanındaki displazik olmayan epitelin üzerinde hiperkromatik nükleuslu, yer yer düzensiz, azalmış müsin sekresyonu gösteren yüksek kolumnar, çok sıralı hücrelerle döşeli, dallanan glandlar meydana getiren neoplastik epitel bulunur (5). Sap kısmı fibromusküler doku ve belirgin kan damarlarını içerir ve bu alan nonneoplastik normal mukoza ile kaplıdır (6).
- **Villöz adenom:** Tübüler adenomlardan daha büyük (çoğu >2cm), çoğunlukla saplı poliplerdir. Kadifemsi ya da karnibahar benzeri bir yüzeye sahip ve lümene doğru villus benzeri çıkıntılar oluşturan kitleler şeklindedir. Villöz adenomlar, kolonoskopik olarak değerlendirilen asemptomatik hastaların yaklaşık %20’sinde görülür (5). Villöz adenomların %30-40’ında invaziv karsinom gözlenmektedir (4).
- **Tubulovillöz adenom:** İki yapının birleşimidir. Tübüler ve villöz yapıların karışımından oluşmaktadır. Tübüler yapı %75’den fazla ise

tübüler adenom, %50'den fazla villöz yapı varsa villöz adenom, %25-50 villöz yapı varsa tübülovillöz adenom denilmektedir (7). İnvaziv karsinom taşıma riski, displazi derecesi ve boyutları açısından, tübüler ve villöz adenomların arasında yer alır (5). Villöz komponent arttıkça malignite riski yükselir.

3.3. Displazi Derecelendirmesi

Adenomlarda displazi, düşük dereceli (low-grade) veya yüksek dereceli (high-grade) olarak değerlendirilir. Yüksek dereceli displazi, hücresel atipi, nükleer pleomorfizm ve artmış mitotik aktivite ile karakterizedir (1).

Adenomda malignite riski polibin boyutu, histolojik yapısı ve içerdiği epitelin displazi derecesi ile bağlantılıdır. Malignite riski ile en önemli korelasyon gösteren faktör boyuttur. Adenomların 1 cm'den küçük olanlarında malignite riski oldukça düşükken, 4 cm'den büyüklerde %40 oranında kanser odağı bulunur (8)

4. Serrated Polipler

Serrated polipler, kript epitelinde testere dişi (serrated) görünüm ile karakterizedir ve geleneksel adenomlardan farklı moleküler yollardan kolorektal kansere ilerleyebilir.

4.1. Hiperplastik Polipler

Genellikle küçük, rektosigmoid bölgede yer alan, malign potansiyeli düşük lezyonlardır.

4.2. Sessil Serrated Adenom/Polip (SSA/P)

Proksimal kolonda yer alır, BRAF mutasyonu ve CpG adacık hipermetilasyonu gibi moleküler değişiklikler ile karakterizedir (2). Mikroskopide tabana kadar uzanan serrasyon, kriptlerde dallanma ve dilatasyon görülür.

Serrated adenomların ortalama görülme yaşı 63'tür. Kolonun her segmentinde görülmekle beraber 1 cm'den büyük lezyonlar sağ kolonda sıktır. Bir veya birden çok olabilirler. Histolojik olarak hiperplastik polibe benzer fakat maturasyon daha azdır ve displazik görünüm bulunmaktadır (4)

4.3. Tradisyonel Serrated Adenom (TSA)

Daha nadir, çoğunlukla sol kolonda yer alan, hem sitolojik displazi hem de belirgin serrated mimari gösteren lezyonlardır.

Detaylı Moleküler Biyoloji Bölümü

5.1. APC Gen Mutasyonu ve Wnt Sinyal Yolu

APC geni, kolorektal kanser gelişimindeki en kritik tümör süpresör genidir. APC proteini, hücre çoğalmasını kontrol eden Wnt sinyal yolunda anahtar rol oynar. APC'nin mutasyonu, β -katenin birikimine yol açar ve bu da hücre proliferasyonunu kontrolsüz şekilde artırır (9).

5.2. KRAS Onkogen Mutasyonu

KRAS proteini, hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen GTPaz aktivitesine sahip bir sinyal ileticidir. KRAS mutasyonları (özellikle codon 12 ve 13), sürekli aktif bir sinyal durumu yaratarak adenoma progresyonunu hızlandırır.

5.3. TP53 Tümör Supresör Geninin Kaybı

TP53, DNA hasarına yanıt veren ve hücre döngüsünü durduran kritik bir regülatördür. Mutasyonlar, genomik instabiliteye ve hücrelerin apoptozdan kaçmasına neden olur.

5.4. Serrated Yol: BRAF Mutasyonu ve Epigenetik Değişiklikler

Serrated yol, adenomatöz yoldan farklı olarak BRAF onkogen mutasyonlarıyla karakterizedir. Bu mutasyonlar, MAPK sinyal yolunu aktive eder. Ayrıca, DNA metilasyonu sonucu oluşan CpG adacık metilasyonu (CIMP) ile tümör süpresör genlerin susturulması, özellikle MLH1 geniyle mikrosatellit instabiliteye (MSI) yol açar. Bu mekanizma, genetik instabilitenin bir başka formudur ve bazı kolorektal kanser türlerinde görülür (10).

5.5. Moleküler Tanı ve Klinik Önemi

Moleküler biyolojik testler, poliplerin malign potansiyelini değerlendirmek ve uygun takip stratejileri belirlemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. KRAS, BRAF mutasyon analizleri ve MSI testleri, hedefe yönelik tedavi ve prognostik belirteç olarak önem kazanmıştır.

Detaylı Klinik Yönetim Bölümü

6.1. Tarama Programları

Kolorektal kanser mortalitesini azaltmak için 50 yaş üstü bireylerde düzenli tarama önerilmektedir. Ancak aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi risk faktörlerine sahip bireylerde daha erken ve sık tarama gerekir.

6.2. Polipektomi Teknikleri

- **Endoskopik polipektomi:** Pedinküllü ve uygun boyuttaki sessil polipler için tercih edilir.
- **Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD):** Daha büyük veya sessil poliplerde kullanılır.
- **Cerrahi rezeksiyon:** Büyük, yüksek riskli ya da malignite şüphesi taşıyan poliplerde gereklidir.

6.3. Takip Protokolleri

Polip özelliklerine göre önerilen kolonoskopi aralıkları (9)

- 1-2 adet küçük tubuler adenom: 5–10 yıl
- 3-10 adet adenom veya en büyük polip 10 mm'den büyükse: 3 yıl
- Yüksek dereceli displazi veya villöz komponent varsa: 3 yıl veya daha sık

6.4. Yeni Yöntemler ve Gelecek Perspektifi

- **Moleküler marker bazlı tarama:** Dışkıda DNA mutasyon analizi gibi invazif olmayan yöntemler gelişmektedir.
- **Yapay zeka destekli kolonoskopi:** Poliplerin daha hızlı ve doğru tespitini sağlamaktadır.
- **Multidisipliner yaklaşım:** Patoloji, gastroenteroloji, cerrahi ve onkoloji ekipleri ortak çalışmalıdır.

7. Sonuç

Kolon polipleri, kolorektal kanserin gelişiminde önemli rol oynayan lezyonlardır. Özellikle adenomatöz ve bazı serrated polipler, zamanla malign lezyonlara dönüşebilir. Bu nedenle doğru histolojik sınıflandırma, moleküler patogenezi bilgisi ve uygun izlem protokolleri, kolorektal kanserin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Patologlar, gastroenterologlar ve cerrahlar arasında etkin bir iş birliği, erken tanı ve tedaviye olanak sağlar.

Kaynaklar

1. Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (Eds.). (2019). WHO classification of tumours of the digestive system (5th ed.). IARC.
2. Snover, D. C., Ahnen, D. J., Burt, R. W., et al. (2005). Serrated polyps of the colon and rectum and the serrated neoplasia pathway. *American Journal of Clinical Pathology*, 124(3), 380–391.
3. Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759–767.
4. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Epithelial Neoplasms of the Colon. *Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Text*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 3; 898-1034.
5. Fausto, Mitchell, Kumar A. Robbins and Cotran Pathologic Basis Disease. 2010: 817-825.
6. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps. A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology Gastroenterology 2008; 134: 1570-1595.
7. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the Colon and Rectum. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (editors). *Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2010: 132-181.
8. Kumar R, Abbas A. DeLancey A, Malone E. Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Saunders, 2010: 815-826.
9. Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Jul 23;93(15):7950-4. doi: 10.1073/pnas.93.15.7950.
10. Leggett, B., & Whitehall, V. (2010). Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*, 138(6), 2088–2100.

12. Bölüm

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

Melike Sevede HARMANCI ¹

Giriş

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) gebeliğin özellikle ikinci yarısında ortaya çıkan ve doğumdan kısa süre sonra kendiliğinden gerileyen, gebeliğe özgü bir karaciğer hastalığıdır. Temel klinik bulgusu kaşıntı olan tabloya serum safra asitlerinde yükselme eşlik eder. Maternal açıdan genellikle benign seyretmesine rağmen fetüs için ciddi komplikasyonlara yol açabildiği için obstetrik açıdan büyük önem taşır.

Epidemiyoloji

GİK gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığıdır [1]. Sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre belirgin farklılıklar gösterir; genel olarak %0,5–1,5 arasında bildirilirken, İskandinav ülkelerinde daha yüksek oranlara ulaşmaktadır [2]. En yaygın olduğu yer Güney Amerika'dır, Şili'de %25'in üzerine çıkan oranlara ulaşmaktadır [3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme sıklığı yaklaşık %0,8 iken etnik farklılıklar da hastalığın dağılımında etkili olmaktadır [4].

Sonraki gebeliklerde tekrarlama

GİK öyküsü sonraki gebeliklerde tekrarlama için güçlü bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda %40-90 oranında tekrarlama riski bulunmuştur. Erken başlangıçlı GİK, kronik hepatit B, 40 mikromol/L'den yüksek açlık safra asiti seviyeleri sonraki gebeliklerde tekrarlama riskini artıran faktörlerdir [5–7].

Kısa gebelikler arası aralık (doğumdan sonraki gebe kalmaya kadar geçen sürenin 18 aydan kısa olması olarak tanımlanır) GİK tekrarlama riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir [7].

¹ Op. Dr., Perinatoloji Yandal Asistanı
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Departmanı
<https://orcid.org/0000-0002-5629-2036>

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Hastalığın nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, genetik yatkınlık, hormonal değişiklikler ve çevresel etkenlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir [8,9].

Genetik faktörler: ABCB4 (MDR3) ve ABCB11 gibi genlerdeki mutasyonlar, safra asidi taşınmasında bozukluklara yol açarak kolestaz gelişimine katkıda bulunur. BCB11, ATP8B1, ABCC2, NR1H4 gibi kanaliküler taşıyıcıları veya düzenleyicilerini kodlayan bazı genler de GİK patogenezinde rol oynayabilir [10].

Hormonal etkiler: Östrojen ve progesteron düzeylerinin artışı, safra asitlerinin karaciğerden atılımını zorlaştırarak kolestaza zemin hazırlar. Bu nedenle çoğul gebeliklerde ve over hiperstimülasyonu sonrasında risk daha yüksektir [2]. GİK çoğunlukla gebeliğin ikinci yarısında, östrojen serum konsantrasyonlarının en yüksek seviyelere ulaştığı dönemde ortaya çıkar. GİK tekil gebeliklere göre dolaşımdaki östrojen seviyelerinin daha yüksek olduğu ikiz gebeliklerde daha yaygındır. Erken gebelikte yüksek serum östrojen seviyelerine yol açan over hiperstimülasyonundan sonra GİK bildirilmiştir. GİK ikinci ve üçüncü trimesterlerde östrojen üretiminin ana kaynağı olan plasentanin doğumundan sonraki günlerde geriler. Kolestaz östrojen progesteron içeren kontraseptifler kullanan kişilerde görülür [11–13].

Çevresel faktörler: Coğrafi ve mevsimsel koşullar gibi çevresel faktörler, genetik olarak duyarlı bireylerde GİK'e neden olabilir [14]. Ocak ayındaki vaka sayısının daha yüksek olması, kışın GİK görülme sıklığının daha yüksek olduğunu gösterebilir [14,15]. Hastalığın mevsimsel değişimleri, annedeki yüksek bakır seviyeleri ve düşük selenyum ve çinko seviyeleriyle ilişkili diyet faktörlerine bağlanmıştır [16]. yetersiz beslenmeye bağlı düşük selenyum düzeyleri (örneğin, selenyum açısından fakir topraklarda yetişen bitkilerin ağırlıklı olarak tüketildiği diyetler) ile güneş ışığına sınırlı maruziyete bağlı D vitamini eksikliği olası etyolojik faktörler olarak ileri sürülmüştür [17,18].

Diğer riskler: Kronik hepatit C enfeksiyonu, ileri anne yaşı ve aile öyküsü de GİK gelişiminde rol oynayabilmektedir [19,20].

Klinik Bulgular

En erken ve en karakteristik semptom kaşıntıdır. Kaşıntı genellikle el içleri ve ayak tabanlarında başlasa da zamanla yaygınlaşır. Kaşıntı gece saatlerinde şiddetlenir. Genellikle gebeliğin intrahepatik kolestazıyla ilişkili tek semptomdur ve uykuyu bozacak kadar şiddetli olabilir. Gebelik haftası ilerledikçe kaşıntı kötüleşebilir [6]. Hastaların bir kısmında sağ üst kadranda ağrı, iştahsızlık, bulantı, uyku bozukluğu ve yağlı dışkılama eşlik edebilir. Sarılık nadirdir,

olguların %15–25’inde kaşıntının başlamasından genellikle 1-4 hafta sonra ortaya çıkar [21]. Kaşıntı laboratuvar anormalliklerinden önce ortaya çıkabilir [22].

Fizik muayenede özgül deri bulgusu yoktur ancak kaşıntıya bağlı ekskoriasyonlar görülebilir [6].

Tanı

İkinci veya üçüncü trimesterin sonlarında, döküntüyle ilgisi olmayan kaşıntısı olan her gebe hastada gebeliğin intrahepatik kolestazından şüphelenilmelidir. Tanı tipik klinik semptomların yanında laboratuvar bulgularıyla konur. Tanı için diğer bütün karaciğer hastalıklarının dışlanması gerekir. Viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı, safra kesesi taşları, hepatobiliyer sistem tümörleri ve gebeliğe özgül yüksek karaciğer enzimlerine neden olan preeklampsi, HELLP sendromu ve akut yağlı karaciğer gibi hastalıklar ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır [10]. GİK genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkar, ancak ilk trimester kadar erken de ortaya çıkabilir ve retrospektif bir incelemede vakaların %84’üne varan oranda karaciğer biyokimyasında yükselme ile ilişkilidir [23]. Serum safra asitleri: En önemli tanısal parametredir. Olguların %90’ından fazlasında yükselmiştir. Kılavuzlar arasında safra asidi için normal referans aralığının üst sınırına ilişkin laboratuvar kriterlerinde bazı farklılıklar bulunsa da 40 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki değerler ciddi kolestaz olarak kabul edilir [23,24]. Karaciğer enzimleri: ALT ve AST vakaların %60’ında artar. Genellikle hafif artmıştır. Bazı olgularda 1000 U/L’nin üzerine çıkabilir. Alkalen fosfataz gebelikte fizyolojik olarak da yükseldiği için tanıda sınırlı değere sahiptir [23]. Bilirubin: Vakaların dörtte birinde artar ancak çoğunlukla 6 mg/dL’nin altında seyreder. Görüntüleme yöntemlerinde safra yollarında dilatasyon ya da parankim hasarı saptanmaz. Karaciğer biyopsisine gerek duyulmaz [2].

Fetal Etkiler

Maternal safra asitlerinin plasenta yoluyla fetüse geçmesi ciddi obstetrik komplikasyonlara yol açar. Perinatal morbidite ve mortalite, fetal distres, mekonyumlu amniyon sıvısı, prematür doğum ve ani intrauterin ölüm en önemli risklerdir [10,25]. Fetal malformasyon ve düşük oranlarının arttığı gösterilmemiştir ve GİK’te gebelik yaşına göre fetal doğum ağırlığı yeterli görünmektedir [25]. $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ’ü geçen safra asidi seviyelerinde olumsuz fetal sonuçlar artmaktadır [26]. Özellikle serum safra asit düzeyi $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ olan gebeliklerde intrauterin ölüm riski belirgin şekilde artmaktadır [27].

Tedavi Yaklaşımları Tedavinin temel hedefleri kaşıntının kontrol altına alınması ve perinatal mortalite ile morbiditenin azaltılmasıdır.

Ursodeoksikolik asit (UDCA): En etkili ve güvenli tedavi seçeneğidir. Kaşıntıyı hafifletir, safra asitlerini düşürür ve fetal prognozu iyileştirebilir. Optimal başlangıç dozu henüz kesin olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte genellikle doğuma kadar günde üç kez 300 mg (yaklaşık 15 mg/kg/gün) dozunda uygulama tercih edilmektedir. Alternatif olarak, günde iki kez 300 mg (yaklaşık 10 mg/kg/gün) dozunda tedavi de bir seçenek olarak değerlendirilebilir. İlaç çoğu hasta tarafından genel olarak iyi tolere edilmektedir ancak hastaların yaklaşık %25’inde hafif düzeyde mide bulantısı ve baş dönmesi görülebilmektedir. Klinik olarak kaşıntıda genellikle 1–2 hafta içerisinde azalma gözlenirken, biyokimyasal parametrelerde iyileşme çoğunlukla 3–4 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır [24]. Kaşıntının yaklaşık iki hafta içerisinde tolere edilebilir bir düzeye gerilememesi durumunda doz hastanın semptomlarına göre haftalık ya da iki haftada bir olmak üzere genellikle 300 mg’lık artışlarla titre edilmektedir. Bu şekilde tedavi günde maksimum 21 mg/kg doza kadar artırılabilir [28].

S-adenosilmetiyonin, kolestiramin ve rifampisin dirençli olgularda kullanılabilen ancak etkinlikleri sınırlı olan alternatif ilaçlardır. Antihistaminikler veya topikal ajanlar kaşıntıyı hafifletmek amacıyla destekleyici tedavi olarak kullanılabilir [10].

Gebelik Yönetimi

GİK vakalarının yönetiminin temel amacı maternal semptomları azaltmak ve fetal distresi ve ani intrauterin fetal ölümü önlemek için tatmin edici obstetrik bakım sunmaktır [10]. Gebeliğin seyri boyunca anne ve fetus yakından izlenmelidir. Non-stres test ve biyofizik profil gibi testlerin değeri sınırlı olsa da birçok klinikte kullanılmaktadır.

GİK hastalarında 30. gebelik haftasından doğuma kadar düzenli büyüme taramalarıyla birlikte haftalık non stres test, amniyotik sıvı hacmi ve umbilikal arter Doppler ultrasonografi incelemesini yapılmalıdır. Maternal karaciğer testleri (safra asitleri ve karaciğer enzimleri) ve kan pıhtılaşma testleri haftalık olarak incelenmelidir [29].

En kritik karar doğum zamanlamasıdır: Safra asit düzeyi $<40 \mu\text{mol/L}$ olanlarda 37–38 hafta arasında, $40\text{--}99 \mu\text{mol/L}$ arası olanlarda 36–37 hafta arasında, $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ olanlarda ise 36. Gebelik haftasında doğum önerilmektedir. Amaç intrauterin ölüm riskini en aza indirirken prematürite riskini de dengede tutmaktır [6,27,30].

Anne Prognozu ve Doğum Sonrası İzlem

Anne açısından hastalık genellikle doğumdan sonraki günlerde hızlıca düzelir. Kaşıntı kaybolur, laboratuvar değerleri normale döner. Emzirme kontrendike değildir. Ancak ileriye dönük olarak safra kesesi hastalıkları, kronik karaciğer patolojileri ve metabolik sendrom riskinde artış bildirilmiştir.

Hastalığın sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir (%40-90). Bu nedenle riskli gebelerin önceden bilgilendirilmesi ve izlem planının buna göre yapılması önemlidir [7].

Sonuç

Gebeliğin intrahepatik kolestazı maternal açıdan iyi seyirli olmakla birlikte fetüs için ciddi riskler taşıyan bir klinik tablodur. Tanı çoğunlukla tipik pruritus ve serum safra asidi yüksekliği ile konur. Ursodeoksikolik asit güncel tedavinin temelini oluştururken obstetrik yönetimin en kritik yönü uygun doğum zamanlamasının belirlenmesidir.

Kaynaklar

- [1] Lagon EP, Soffer MD, James KE, et al. Trends in gestational age at delivery for intrahepatic cholestasis of pregnancy and adoption of society guidelines. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2022; 4: 100709. doi:10.1016/j.ajogmf.2022.100709
- [2] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2049–2066. doi:10.3748/wjg.15.2049
- [3] Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487–493. doi:10.7326/0003-4819-88-4-487
- [4] Estin ML, Campbell AIK, Watkins VY, et al. Risk of stillbirth in United States patients with diagnosed intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 229: 453.e1–453.e8. doi:10.1016/j.ajog.2023.06.036
- [5] Savander M, Ropponen A, Avela K, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Medical Genetics* 2003; 40: 640–640. doi:10.1136/jmg.40.8.640
- [6] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120–133. doi:10.1097/AOG.0000000000000346
- [7] Rosenberg HM, Sarker MR, Ramos GA, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Recurrence in a Subsequent Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2025; doi:10.1097/AOG.0000000000006033
- [8] Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594–605. doi:10.1016/S0140-6736(09)61495-1
- [9] Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 897–906. doi:10.3748/wjg.15.897
- [10] Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134–7141. doi:10.3748/wjg.v21.i23.7134
- [11] Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84–90. doi:10.1016/0168-8278(89)90079-2
- [12] Wånggren K, Sparre LS, Wramby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 228–229. doi:10.1016/s0301-2115(03)00339-7
- [13] Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37: 547–549. doi:10.1080/01443615.2017.1286302

- [14] Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015; 29: 41–50. doi:10.1097/JPN.000000000000077
- [15] Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014; 31: 1–8. doi:10.1055/s-0033-1333673
- [16] Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94–106. doi:10.3109/07853890009011758
- [17] Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 177–189. doi:10.1016/j.cld.2015.08.010
- [18] Pařízek A, Dušková M, Vítek L, et al. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Physiol Res* 2015; 64: S203–209. doi:10.33549/physiolres.933117
- [19] Majsterek M, Wierzechowska-Opoka M, Makosz I, et al. Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 2746. doi:10.3390/diagnostics12112746
- [20] Roediger R, Fleckenstein J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinical Liver Disease* 2024; 23: e0119. doi:10.1097/CLD.0000000000000119
- [21] Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5781–5788. doi:10.3748/wjg.14.5781
- [22] Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109: 282–288. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01368.x
- [23] Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358–364. doi:10.1002/hep.510260216
- [24] Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 180–187. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.041
- [25] Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 47–52. doi:10.1097/00006254-200201000-00023
- [26] Glantz A, Marschall H-U, Mattsson L-A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–474. doi:10.1002/hep.20336

- [27] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 899–909. doi:10.1016/S0140-6736(18)31877-4
- [28] Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504–508. doi:10.1053/jhep.2001.22647
- [29] Fagan EA. Disorders of the Liver, Biliary System and Pancreas. In: *Medical Disorders in Obstetric Practice*. John Wiley & Sons, Ltd; 2002: 282–345
- [30] Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 3614–3622. doi:10.1080/14767058.2019.1685965

13. Bölüm

Biyoempedansın Klinik Önemi ve Kullanımı

Nüha Zehra KILINÇ¹, Nurten BAHTİYAR²,
Birsen AYDEMİR³, Ali Rıza KIZILAR⁴

1.Giriş

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, bireylerin genel sağlık durumlarının belirlenmesi, hastalıkların tanı süreçleri ve prognoz takibinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle yaşlı bireylerde, kas-iskelet sistemi hastalıklarında, beslenme yetersizliklerinde ve rehabilitasyon süreçlerinde bu değerlendirme, etkili ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. Biyolojik dokuların biyoelektriksel özellikleri, 18. yüzyılın sonlarından itibaren birçok çalışmada ele alınmıştır (Khalil ve ark., 2014). Bu alandaki öncü çalışmalardan biri olan Thomasset, iğne elektrotlar kullanarak toplam vücut sıvısı (TBF) tahmininde biyoelektrik empedans analizi (BIA) kullanımını araştırmıştır (Thomasset, 1962). Benzer şekilde, Nyboer insan vücudunun yağsız kütlesini belirlemek amacıyla dörtlü yüzey elektrot okumalarına dayanan BIA uygulamıştır (Nyboer, 1970). Hoffer ve arkadaşları ise trityum seyreltme yöntemine referansla, toplam vücut empedansı ile toplam vücut su içeriği arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (Hoffer ve ark., 1969).

Günümüzde biyolojik dokuların elektriksel özellikleri, elektrik kaynağına verdikleri yanıtı göre aktif ve pasif olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Aktif tepki (biyoelektrik), hücre içi iyonik aktiviteler sonucunda biyolojik dokuların elektrik üretmesiyle ortaya çıkar; buna örnek olarak kalpten elde edilen elektrokardiyografi (EKG) ve beyinden elde edilen elektroensefalografi (EEG) sinyalleri verilebilir. Pasif tepki ise biyolojik dokuların harici bir elektrik akımı aracılığıyla uyarılması sonucu oluşur (Kyle ve ark., 2004a). Biyoempedans ya da biyolojik empedans, biyolojik dokuların elektrik akımını engelleme kapasitesi olarak tanımlanır (Martinsen ve Heiskanen, 2023). Literatürde, BIA sistemlerinin non-invaziv doğası, düşük maliyeti ve taşınabilirliği nedeniyle çeşitli klinik çalışmalarda vücut kompozisyonu değerlendirmesinde yaygın olarak kullanıldığı

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Enstitü A.D., <https://orcid.org/0009-0009-1979-7834>

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., <https://orcid.org/0000-0003-2420-8415>

³ Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., <https://orcid.org/0000-0003-1406-864X>

⁴ Prof. Dr., Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., <https://orcid.org/0000-0003-0375-1881>

görülmektedir. Mialich ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada BIA vücut kompozisyonu değerlendirmesi ve kronik hastalıkların izlenmesindeki uygulamalarını incelemişlerdir (Mialich ve ark., 2014). Öte yandan, Lukaski tarafından yürütülen başka bir çalışmada ise fizyolojik aktivitelerin değerlendirilmesi ve hastalık prognozunun izlenmesi amacıyla BIA kavramsal modülleri yeniden ele alınmış; uygulanan çoklu regresyon yaklaşımlarının ve BIA’da kullanılan fiziksel modellerin bireysel ölçümlerde sınırlı bir kullanıma sahip olduğu ortaya konmuştur (Lukaski, 2013). BIA yönteminin yaygınlaşmasında; kullanım kolaylığı, kısa sürede sonuç elde edilebilmesi, taşınabilir cihazlarla uygulanabilmesi ve ekonomik olması gibi avantajlar önemli rol oynamıştır (Ling ve ark., 2011; Lukaski ve ark., 2019). Başlangıçta yalnızca vücut sıvısı dağılımı ve yağ oranının tahmini amacıyla kullanılan BIA, teknolojik gelişmelerin etkisiyle daha ileri düzeyde parametrelerle desteklenmiştir. Faz açısı (PA) ve biyoempedans vektör analizi (BIVA) gibi gelişmiş göstergeler aracılığıyla, günümüzde hücresel sağlık durumu, inflamasyon düzeyi, sarkopeni riski ve genel fonksiyonel kapasite hakkında daha kapsamlı bilgiler sunabilmektedir (Norman ve ark., 2012).

Bu bölümde, BIA’nın temel çalışma prensipleri ve güncel klinik kullanım alanları ele alınmakta; özellikle fizyoterapi alanındaki uygulamaları ve sağladığı katkılar değerlendirilmektedir. Böylece, BIA’nın farklı klinik durumlarda etkili bir değerlendirme aracı olarak nasıl kullanılabileceğine dair bütüncül bir bakış açısı kazandırılması amaçlanmaktadır.

2. Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA)

Temel Prensipler

BIA, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan, vücut dokularının elektriksel özelliklerine dayalı, non-invaziv ve güvenli bir yöntemdir. Bu teknikte, vücuda düşük şiddette alternatif akım uygulanmakta; akımın dokular içerisinden geçerken karşılaştığı rezistans (R) ve reaktans (X_c) değerleri ölçülerek toplam empedans (Z) hesaplanmaktadır. Elektriksel iletkenlik açısından değerlendirildiğinde; kas, su ve organ gibi yağsız dokular, elektrik akımını daha iyi ilettiğinden düşük direnç gösterirken, yağ dokusu düşük iletkenliğe sahip olduğundan daha yüksek direnç göstermektedir. Bu iletkenlik farkı, vücuttaki sıvı dağılımı, yağ oranı ve kas kütlesi gibi temel vücut kompozisyonu parametrelerinin tahmin edilmesine olanak sağlamaktadır (Kyle ve ark., 2004a).

2.1. Temel Ölçüm Parametreleri

2.1.1. Rezistans (R)

Rezistans, vücutta bulunan iyonik sıvıların elektrik akımına karşı gösterdiği doğrusal dirençtir. Bu parametre, özellikle vücut içi sıvı dağılımını ve sıvı miktarını değerlendirmede önemli bir göstergedir.

2.1.2. Reaktans (Xc)

Reaktans, hücre zarlarının kapasitif özelliklerinden kaynaklanan ve alternatif akıma karşı oluşan direnç bileşenidir. Hücresel bütünlüğün ve canlı hücre kütlelerinin bir göstergesi olarak kabul edilir.

2.1.3. Empedans (Z)

Empedans, alternatif akımın bir madde içerisinden geçişine karşı gösterilen, frekansa bağlı elektriksel dirençtir. R ve Xc bileşenlerinin vektörel toplamı ile ifade edilir (Khalil ve ark. , 2014; Kyle ve ark. , 2004a).

$$|Z| = \sqrt{R^2 + X_c^2}$$

2.1.4. Faz Açısı (PA): Hücresel bütünlük ve işlevsellik hakkında önemli bilgiler sunar. Trigonometrik olarak, PA değeri;

$$PA = \arctan \left(\frac{X_c}{R} \right) \times \left(\frac{180^\circ}{\pi} \right)$$

formülüyle hesaplanmaktadır. PA'nın düşük olması genellikle hücresel hasar, inflamasyon ya da yetersiz beslenme gibi durumların göstergesi olarak kabul edilir. Bu nedenle, PA son yıllarda klinik açıdan giderek daha fazla önem kazanmakta ve özellikle hastalık seyrinin belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (Marini ve Toselli, 2021; Norman ve ark. , 2012).

2.2. Kullanılan Ölçüm Yöntemleri

BIA; tüm vücut ya da vücut segmentlerinden ayrı ayrı elde edilebilmekte olup, bu ölçümler tek frekanslı, çoklu frekanslı yöntemler veya biyoempedans spektroskopisi aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Buna ek olarak, BIVA ve gerçek zamanlı BIA gibi farklı değerlendirme yaklaşımları da kullanılmaktadır.

2.2.1. Tek Frekanslı BIA (SF-BIA)

Tek frekanslı biyoempedans analizi (SF-BIA), 50 kHz frekansta uygulanan elektrik akımı ile elde edilen biyoempedans verilerinin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu yöntem, vücut kompartımanlarının tahmini amacıyla geliştirilmiş olup, günümüzde en yaygın kullanılan ve aynı zamanda en eski yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. SF-BIA, ölçülen empedans ile

elektrik akımının iletimini sağlayan TBF arasındaki ters orantı prensibine dayanmaktadır (Kyle ve ark. , 2004a; Ward ve ark., 2007).

2.2.2. Çok Frekanslı BIA (MF-BIA)

Çok frekanslı biyoempedans analizi (MF-BIA), farklı frekanslardaki elektrik akımları kullanılarak hücre içi (ICF) ve hücre dışı sıvı (ECF) hacimlerinin birbirinden ayrılmasına olanak tanır. İki frekanstan fazla ölçüm ile gerçekleştirilen bu analiz yöntemi, MF-BIA olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntemin temel dayanağı, ECF düşük frekanslı; TBF ise yüksek frekanslı akımlar kullanılarak değerlendirilebilmesidir (Thomasset, 1962; Woodrow ve ark., 1996). Cole modeline dayanılarak, 100 kHz ve 1 kHz frekanslarında yapılan ölçümlerle TBF ve ECF'nin tahmin edilebileceği önerilmiştir. Ancak ilerleyen yıllarda Jaffrin ve Morel, teknik olarak bir biyoempedans analizörünün 5 ile 1000 kHz arasındaki frekans aralığında çalışması gerektiğini belirtmişlerdir (Jaffrin ve Morel, 2008). Simpson ve arkadaşları, MF-BIA yönteminde düşük frekansların genellikle 20 kHz'in altında, yüksek frekansların ise 50 kHz'in üzerinde olduğunu ifade etmektedir (Simpson ve ark., 2001). Hannan ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise, 5 kHz'in altındaki ve 200 kHz'in üzerindeki frekanslarla yapılan ölçümlerde elde edilen parametrelerin gerçek değerlere yakınlık gösterdiği ve tahmini TBF'nin, her iki yöntemle öngörülen ECF değerleriyle karşılaştırıldığında, MF-BIA'nın biyoempedans spektroskopisine (BIS) göre daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Hannan ve ark., 1995). Öte yandan, Patel ve arkadaşları, hastalıklı bireylerde SF-BIA yöntemiyle yapılan TBF tahminlerinin, MF-BIA'ya kıyasla daha isabetli olduğunu bildirmiştir (Patel ve ark., 1996). Genel olarak MF-BIA, ECF'yi SF-BIA'ya göre daha doğru tahmin etme potansiyeline sahip olsa da, yaşlı ve hastalıklı bireylerde ECF ile ICF arasındaki sıvı değişimlerini belirlemede daha düşük hassasiyet göstermektedir (Rikkert ve ark., 1997).

2.2.3. Biyoempedans Spektroskopisi (BIS)

Geniş bir frekans aralığında elde edilen biyoempedans verilerinin analizine dayanan yöntem, biyoempedans spektroskopisi (BIS) olarak adlandırılmaktadır. BIS, ECF ve TBF tahminlerinde, sırasıyla sıfır frekanstaki direnç (R_0) ve sonsuz frekanstaki direnç (R_∞) değerlerinin belirlenmesine dayanır. Bu yöntemin temelleri, Hanai'nin karışım teorisi ve Cole'un elektriksel modülünün Cole-Cole grafiğinde açıklanan ilkelerine dayanmaktadır. Söz konusu teorik yaklaşımlar doğrultusunda, 100 kHz ve 1 kHz frekanslarının kullanımı Thomasset tarafından önerilmiştir. Ancak, canlı dokuların karmaşık yapısından ötürü bu teorik direnç

değerlerinin doğrudan ölçülmesi oldukça zordur (Cole ve Cole, 1941; Cornish ve ark., 1996; Hanai ve ark., 1962; Thomasset, 1962; Woodrow ve ark. , 1996).

2.2.4. Tüm Vücut Biyoempedans Ölçümü

Toplam vücut biyoempedansının ölçülmesi, vücut bölmelerinin tahmin edilmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu amaçla kullanılan cihazlarda empedans ölçümüne yönelik üç temel yaklaşım bulunmaktadır: elden ayağa, ayakta ayağa ve elden ele yöntemleri. Bu yöntemler arasında en yaygın olarak tercih edileni elden ayağa ölçüm yöntemidir (Gudivaka ve ark., 1999; Lukaski ve ark., 1986). Lukaski ve arkadaşları, elden ayağa yapılan tetrapolar ölçüm yöntemini, sırtüstü pozisyonda yatan bir denek üzerinde 15 dakika süresince uygulamışlardır. Bu çalışmada, sağ el ve ayağın dorsal yüzeylerine, boşluk empedansını en aza indirmek amacıyla jel dolu elektrotlar yerleştirilmiştir. Akım elektrotları, metakarpal ve metatarsal falanks eklemlerine proksimal olacak şekilde konumlandırılmış ve bu düzenlemenin standart tetrapolar elektrot yerleşimine uygun olduğu gösterilmiştir (Lukaski ve ark. , 1986). Ayaktan ayağa yapılan ölçümlerle ilgili olarak, Nuñez ve arkadaşları, basınca duyarlı temas sağlayan bir ayak pedi elektrodu kullanımını tartışmışlardır (Nuñez ve ark., 1997). Bu yöntemde, denek dört paslanmaz çelik ayak pedi üzerine, ayaklar açık pozisyonda dik şekilde durur. Her bir ayakta, hem akım enjeksiyonu hem de voltaj ölçümü için ön ve arka kısımlar ayrı elektrotlar ile değerlendirilir (Utter ve ark., 1999). Elden ele BIA ise Ghosh ve arkadaşları tarafından, yetersiz beslenme durumundaki deneklerde elde taşınabilir bir empedans ölçer aracılığıyla vücut kompozisyon analizleri yapılarak tanıtılmıştır (Ghosh ve ark., 1997). Bu yöntemin geçerliliği, Deurenberg ve çalışma arkadaşları tarafından 298 Singapurlu denek üzerinde test edilmiş; elde taşınabilir empedans ölçerle elde edilen verilerin bu bireyler için istatistiksel olarak anlamlı ve kabul edilebilir olduğu raporlanmıştır (Deurenberg ve Deurenberg-Yap, 2002).

2.2.5. Vücut Segmenti Biyoempedans Ölçümü

Segmental BIA, tüm vücut BIA'ya kıyasla iskelet kası kütlesi (SMM) tahmininde daha yüksek doğruluk sağlamaktadır. Tanaka ve arkadaşları, 30 erkek denek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) referans alınarak yapılan analizde %6,1'lik standart hata ile segmental yöntemin üstünlüğünü ortaya koymuşlardır (Tanaka ve ark., 2007). Baumgartner ve arkadaşları ise, 116 sağlıklı denek üzerinde yürüttükleri araştırmada, PA'nın vücut kompozisyonu tahmini üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu kapsamda, çok frekanslı segmental BIA'nın, biyoempedans verileri ile vücut bölmesi tahmini arasındaki ilişkiyi hem geliştirdiğini hem de daha net hale getirdiğini

belirtmişlerdir (Baumgartner ve ark., 1988). Segmental BIA, duruş kaynaklı ECF dalgalanmalarını tespit etmede etkili bir yöntem olup, bu yönüyle ayak bileği yöntemine göre daha hassas sonuçlar vermektedir. Ayrıca, seyreltme yöntemine kıyasla TBF miktarının belirlenmesinde daha doğru sonuçlar sağlamaktadır (Thomas ve ark., 2003; Thomas ve ark., 1998).

2.2.6. Alternatif Biyoempedans Analiz Yöntemi

İnsan sağlığının değerlendirilmesinde, mutlak biyoempedans ölçümlerine dayalı bağımsız bir yaklaşım olarak BIA, veri analizine ve yorumlamasına yeni bir perspektif kazandırmıştır. Bu bağlamda geliştirilen BIVA yöntemi, temel olarak Piccoli ve arkadaşları tarafından, BIA'dan elde edilen yükseklikle normalize edilmiş direnç ve reaktans verileri (R-Xc grafiği) kullanılarak bireylerin hidrasyon durumunun tahmin edilmesi amacıyla ortaya konmuştur. Piccoli ve çalışma arkadaşları, 8022 sağlıklı denek (3796 kadın ve 4226 erkek) üzerinde gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda, vektörün %50 tolerans elipsinin sol veya sağ yarısında yer almasının sırasıyla artmış ya da azalmış vücut kütlelerini; majör vektörün elipsin üst ya da alt yarısında bulunmasının ise artmış ya da azalmış hidrasyon durumunu gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu çerçevede %50, %75 ve %95'lik tolerans elipsleri formüle edilmiştir (Piccoli ve ark., 1996; Piccoli ve ark., 2002; Piccoli ve ark., 1994). Günümüzde BIA teknolojisi, yalnızca klasik vücut kompozisyon analizleriyle sınırlı kalmamakta; PA ve BIVA gibi ileri düzey ölçüm teknikleri sayesinde inflamasyon düzeylerinin izlenmesi, kas kaybının değerlendirilmesi ve hastalık süreçlerinin takibi gibi çok daha geniş bir yelpazede klinik uygulama alanı sunmaktadır (Norman ve ark. , 2012).

2.3. BIA Sonuçlarını Etkileyen Faktörler

BIA, çocuklardan yaşlı bireylere kadar geniş bir yaş aralığında vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi amacıyla yaygın şekilde kullanılan, güvenilir bir yöntemdir. Özellikle beden kütle indeksi (BKİ) 16–34 kg/m² aralığında olan, sıvı dengesi bozulmamış ve anatomik açıdan normal yapıya sahip sağlıklı bireylerde doğruluk düzeyi oldukça yüksektir (Norman ve ark. , 2012). Bununla birlikte, hidrasyon durumu bozulmuş bireylerde ya da karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve morbid obezite gibi klinik durumlarda BIA'nın geçerliliği sınırlı olabilir (Ayyıldız ve Köksal, 2016). Bu nedenle ölçüm sonuçlarının güvenilirliği ve geçerliliği açısından, ölçüm öncesinde dikkate alınması gereken başlıca koşullar aşağıda sıralanmıştır:

1. Ortam sıcaklığı: Ölçüm işlemi, normal oda sıcaklığında gerçekleştirilmelidir. Serin ortam koşullarında (14 °C ve altı), deri sıcaklığında meydana gelen azalma vücut direncini artırarak yağız kütle tahminlerinde sapmalara neden olabilir (Kyle ve ark. , 2004a).

2. Besin alımı: Ölçümden en az dört saat önce bireyin herhangi bir gıda tüketmemiş olması gerekir. Açlık durumu, vücut sıvı dağılımını stabilize ederek ölçümün doğruluğunu artırır (Kushner ve Schoeller, 1986).

3. Fiziksel aktivite: Son 24 ila 48 saat içerisinde ağır egzersiz yapılmamış olmalıdır. Yoğun fiziksel aktivite, sıvı-elektrolit dengesini etkileyerek ölçüm sonuçlarını yanıltıcı hale getirebilir (Norman ve ark. , 2012).

4. Alkol tüketimi: Ölçümden 48 saat öncesine kadar alkol tüketiminden kaçınılmalıdır. Alkol, vücut sıvı dağılımını değiştirerek değerlendirmelerde hata payını artırabilir (Dixon ve ark., 2006; Marini ve Toselli, 2021).

5. İdrar boşaltımı: Testten yaklaşık 30 dakika önce idrar yapılmış olması önerilir. Bu durum, vücut sıvı dengesinin daha kararlı hale gelmesine katkı sağlar (Ling ve ark. , 2011).

6. Kafein alımı: Ölçümden 4 saat öncesine kadar çay, kahve ve kola gibi kafein içeren içeceklerin tüketilmemesi gerekir. Kafeinli içecekler, diüretik etkileri nedeniyle hidrasyon durumunu geçici olarak değiştirebilir (Williamson ve ark., 2018).

7. Aşırı sıvı alımı: Ölçüm öncesinde aşırı miktarda su tüketilmemelidir. Bu tür geçici sıvı yüklemeleri, ölçüm sonuçlarının doğruluğunu olumsuz etkileyebilir (Wang ve ark., 1999).

8. Menstrüasyon dönemi: Kadın bireylerde menstrüasyon döneminde ölçüm yapılmamalıdır. Bu dönemdeki hormonal değişiklikler ve vücutta artan sıvı retansiyonu, sonuçların geçerliliğini düşürebilir (Marini ve Toselli, 2021; McKee ve Cameron, 1997).

9. Metal aksesuarlar: Ölçüm sırasında bireyin üzerinde metal takı veya aksesuar bulunmamalıdır. Bu tür nesneler, elektrik akımının iletimini etkileyerek cihazın doğru çalışmasını engelleyebilir (Marini ve Toselli, 2021).

10. Kalp pili varlığı: Kalp pili taşıyan bireylerde BIA ölçümü kesinlikle uygulanmamalıdır. Elektriksel akım, bu tür cihazlarla etkileşime girerek sağlık açısından ciddi riskler oluşturabilir (Ayyıldız ve Köksal, 2016; Marini ve Toselli, 2021).

2.4. Biyoempedans Cihazlarının Türleri

Biyoelektrik empedans analizinde kullanılan cihazlar; elektrot yerleşimine, frekans kapasitesine ve taşınabilirlik durumuna göre farklı kategorilere ayrılmaktadır. Tek frekanslı, ayaktan ölçüm yapan basit cihazlar genellikle saha ve ev ortamlarında tercih edilirken; çok frekanslı ve segmental analiz yapabilen gelişmiş cihazlar, klinik ve hastane ortamlarında daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Yalin ve ark., 2018). Ayak-el elektrot kombinasyonu kullanan cihazlar (örneğin Tanita ve InBody), vücudun farklı segmentlerinden veri toplayarak daha ayrıntılı kompozisyon analizi sunar. Bu sayede yağ, kas ve su

dağılımı hakkında daha bölgesel ve detaylı analizler yapılabilmektedir (Kyle ve ark. , 2004a). Bununla birlikte, taşınabilir BIA cihazları, hasta başı değerlendirmelerinde pratiklik sağlarken; entegre yazılım sistemleri sayesinde uzun dönemli hasta takibi ve veri karşılaştırmaları da yapılabilmektedir. Bu cihaz çeşitliliği, BIA'nın yalnızca araştırma alanında değil; beslenme takibi, fizyoterapi uygulamaları, sporcu performans değerlendirmesi ve yoğun bakım gibi pek çok klinik ve paramedikal alanda güvenle kullanılmasına olanak tanımaktadır (Barbosa-Silva ve ark., 2005).

3. BIA'nın Uygulama Alanları

3.1. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi ve Malnütrisyon

Beslenme durumunun doğru ve kapsamlı bir biçimde değerlendirilmesi; özellikle hastaneye yatış süreçlerinde, kronik hastalıkların yönetiminde ve rehabilitasyon dönemlerinde kritik bir öneme sahiptir. BIA, bireylerin vücut kompozisyonunu hızlı, güvenilir ve non-invaziv yöntemlerle belirleyerek malnütrisyonun tanısı ve izlenmesinde etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. BIA aracılığıyla elde edilen yağsız vücut kütlesi (FFM), TBF ve PA gibi parametreler, bireyde mevcut beslenme yetersizliğinin düzeyini ve ciddiyetini belirlemede önemli veriler sağlamaktadır (Kyle ve ark. , 2004a; Norman ve ark. , 2012). Bu parametreler içerisinde özellikle PA, hücresel bütünlük ile hücre zarının yapısal ve fonksiyonel durumunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu yönüyle, beslenme durumunun değerlendirilmesinde anlamlı bir biyobelirteç niteliği taşımaktadır. Düşük PA değerleri; yetersiz beslenme, artmış morbidite riski ve olumsuz klinik sonuçlarla yakından ilişkilidir. Bu nedenle PA, yalnızca tarama amacıyla değil, aynı zamanda tedavi sürecinin etkinliğini objektif biçimde izleyebilmek açısından da önemli bir göstergedir (Norman ve ark. , 2012). Özellikle onkoloji, geriatri, yoğun bakım ve palyatif bakım gibi yüksek riskli hasta gruplarında, non-invaziv yapısı sayesinde BIA'nın kullanımı beslenme izlemine kolaylaştırmakta ve klinik kararlara katkı sağlamaktadır. Literatürde yer alan çeşitli çalışmalar, BIA ile elde edilen sonuçların, geleneksel antropometrik ölçümler ve biyokimyasal göstergelerle yüksek düzeyde tutarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Ling ve ark. , 2011).

3.2. Sarkopeni, Frajilite ve Geriatrik Değerlendirme

Sarkopeni, yaşlanma sürecine bağlı olarak kas kütlesi ile kas gücünde ortaya çıkan azalma ile tanımlanan; yaşam kalitesini, fonksiyonel kapasiteyi ve mortalite riskini belirgin ölçüde etkileyen klinik bir sendromdur. Bu durum, yaşlı bireylerde düşme riski, frajilite (kırılganlık), fiziksel bağımsızlığın yitirilmesi ve hareket yeteneğinde kayda değer azalma gibi olumsuz sonuçlarla yakından

ilişkilidir (Cruz-Jentoft ve ark., 2019). Bu nedenle, kas kütlelerinin güvenilir, hızlı ve erişilebilir yöntemlerle değerlendirilmesi, geriatrik tıpta temel bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. BIA, sarkopeninin hem tanınmasında hem de hastalığın seyrinin izlenmesinde giderek daha yaygın şekilde kullanılan non-invaziv bir değerlendirme yöntemidir. BIA ile FFM, SMM ve bölgesel kas dağılımı gibi temel parametreler kısa sürede ve yüksek ölçüm tekrarlanabilirliği ile elde edilebilmektedir. Bu veriler, Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP2) güncel tanı kriterleriyle uyumlu olarak klinik değerlendirme ve karar süreçlerine entegre edilebilmektedir (Buckinx ve ark., 2018). Bunun yanı sıra, PA ölçümü, yaşlı bireylerde hücresel bütünlük ve genel fiziksel durumu yansıtmaya açısından dikkate değer bir biyobelirteçtir. Literatürdeki çalışmalar, düşük PA değerlerinin artmış frajilite, fonksiyonel yetersizlik ve mortalite oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Geriatrik popülasyonda BIA'nın hızlı uygulanabilirliği ve non-invaziv özelliği, yöntemi hem toplu tarama programlarında hem de bireysel klinik değerlendirmelerde önemli bir avantaj haline getirmektedir. Ayrıca, fizyoterapi ve rehabilitasyon müdahaleleri sonrasında kas kütlelerinde meydana gelen değişimlerin izlenmesinde de güvenilir bir değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır (Yamada ve ark., 2019).

3.3. Kardiyopulmoner ve Renal Hastalıklarda Sıvı Dengesinin İzlenmesi

Vücut sıvı dengesinin korunması, özellikle kardiyak, pulmoner ve renal hastalıkların yönetiminde hayati öneme sahiptir. Geleneksel değerlendirme yöntemlerinin çoğu invaziv, maliyetli veya subjektif ölçümlere dayanmakta olduğundan, BIA, güvenilir, hızlı ve non-invaziv bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (Lukaski ve ark. , 2019). BIA, TBF, ECF ve ICF hacimlerini ayrı ayrı belirleyebilmekte; bu sayede kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi klinik durumlarda sıvı yönetimi daha objektif biçimde izlenebilmektedir. Özellikle ödem ve sıvı yüklenmesi gibi durumların derecesi, BIA ile doğru biçimde saptanabilmekte; böylece tedaviye yanıtın izlenmesi kolaylaştırılmaktadır (Lukaski ve ark. , 2019). PA ölçümü, yalnızca sıvı durumunu yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda hücresel bütünlük ve genel sağlık durumu hakkında da değerli bilgiler sağlamaktadır. Özellikle kalp yetmezliği olan bireylerde düşük PA değerlerinin, kötü klinik prognoz ve uzamış hastane yatış süreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Del Giorno ve ark., 2021). Renal hastalıklarda, özellikle diyaliz hastalarında, BIA sıvı fazlarının izlenmesinde kritik bir role sahiptir. MF-BIA teknikleri sayesinde sıvı birikimi (hiperhidrasyon) gibi olumsuz durumlar erken dönemde tespit edilebilmekte ve bu sayede bireyselleştirilmiş tedavi planlamaları gerçekleştirilebilmektedir (Moissl ve ark., 2006).

3.4. Onkolojik Hastalarda Prognoz Belirleme ve Tedavi Takibi

Kanser hastalarında vücut kompozisyonunun doğru ve düzenli olarak izlenmesi, hastalık sürecinin yönetimi ve tedavi planlarının bireyselleştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu hasta grubunda sarkopeni, malnütrisyon ve sıvı dengesizlikleri sık görülen durumlardır ve bu değişiklikler, hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. BIA, FFM, yağ oranı ve sıvı dağılımı gibi parametreleri hızlı, güvenilir ve non-invaziv bir yöntemle belirleyerek klinik karar süreçlerine önemli katkılar sağlamaktadır (Norman ve ark. , 2012). PA ölçümü, onkoloji pratiğinde hastalık ciddiyeti, sağkalım süresi ve tedavi yanıtı ile doğrudan ilişkili değerli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Literatürde düşük PA değerlerinin artmış mortalite, kötü klinik prognoz ve tedaviye düşük yanıt oranları ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (Gupta ve ark., 2004). Ayrıca PA'nın, kemoterapi toleransı ve genel fonksiyonel kapasitenin öngörülmesinde etkili bir gösterge olduğu bildirilmektedir (Frio ve ark., 2023). BIA'nın onkolojik tedavi sürecinde düzenli aralıklarla kullanılması, kilo kaybı, kas kütlesi azalması ve sıvı değişikliklerinin yakından izlenmesine olanak tanır. Böylece, hastalara yönelik beslenme desteği, egzersiz programları ve diğer destekleyici tedavi yaklaşımları daha etkin biçimde planlanabilir. Ölçümün non-invaziv, pratik ve hastanın yorgunluk düzeyinden bağımsız olarak uygulanabilmesi, BIA'yı onkoloji alanında tercih edilen değerlendirme yöntemlerinden biri haline getirmektedir (Cereda ve ark., 2024; Cotogni ve ark., 2018).

3.5. Fizyoterapide ve Rehabilitasyonda Kullanımı

Fizyoterapi uygulamalarının etkinliğinin artırılmasında, kas kütlesi, vücut kompozisyonu, sıvı dağılımı ve beslenme durumunun doğru ve hassas biçimde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, BIA, hem başlangıçta hastaların durumunu belirlemek hem de rehabilitasyon sürecindeki gelişmeleri objektif şekilde takip etmek amacıyla yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir (Kyle ve ark., 2004b). BIA sayesinde, uygulanan egzersiz ve tedavi programlarının kas kütlesi, yağ oranı ve sıvı dengesi üzerindeki etkileri niceliksel olarak ortaya konabilmekte; bu da tedavi planlarının hastaya özgü şekilde optimize edilmesini mümkün kılmaktadır. Özellikle nörolojik, ortopedik ve kardiyopulmoner rehabilitasyon alanlarında, kas kütlesinin korunması ve artırılması hedeflenirken, bu parametrelerin düzenli olarak izlenmesi klinik karar alma süreçlerine değerli katkılar sağlamaktadır (Aldhahi ve ark., 2023). Ayrıca, PA ölçümü, hücresel bütünlüğün ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde değerli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Fizyoterapi ve rehabilitasyon

uygulamaları sonrası PA değerlerindeki artışlar, hücre membran sağlığındaki iyileşmeyi ve genel fiziksel kapasitedeki gelişmeyi yansıtmaktadır. Bu parametre, tedavi sürecindeki ilerlemeyi izlemek ve fonksiyonel durumun objektif olarak değerlendirilmesi için önemli bilgiler sunar (Norman ve ark. , 2012). BIA, rehabilitasyon sürecinde sarkopeni, malnütrisyon ve frajilite gibi klinik durumların erken teşhisine olanak sağlayarak, önleyici müdahalelerin geliştirilmesini desteklemektedir. Özellikle yaşlı bireylerde, düşme riski, kas kuvveti ve denge sorunlarının değerlendirilmesinde kas kütlesi ve segmental analiz bulguları, fizyoterapi hedeflerinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır (Cruz-Jentoft ve ark. , 2019; Norman ve ark. , 2012).

4. Sonuç

BIA, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde güvenilir, non-invaziv ve pratik bir yöntem olarak klinik uygulamalarda önemli bir yer tutmaktadır. PA gibi gelişmiş parametreler, hücresel bütünlük ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde değerli biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Kas kütlesi, sıvı dengesi ve beslenme durumunun objektif takibine olanak sağlaması, özellikle fizyoterapi ve rehabilitasyon süreçlerinde tedavi planlarının bireye özgü şekilde optimize edilmesini mümkün kılmaktadır. Geriatrik sendromlardan onkolojiye, kardiyopulmoner hastalıklardan rehabilitasyon süreçlerine kadar geniş bir yelpazede kullanım alanı bulan BIA, özellikle gelişmiş parametreleri sayesinde hastalık seyrine dair önemli niteliksel bilgiler sunmaktadır. Ancak elde edilen sonuçların doğruluğu; kullanılan cihaz, ölçüm frekansı ve bireyin fizyolojik koşullarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, ölçüm öncesi hazırlık süreçlerine dikkat edilmesi ve verilerin klinik bağlamda bütüncül değerlendirilmesi gerekmektedir. Teknolojik gelişmeler ile BIA'nın bireyselleştirilmiş tedavi planlarında daha etkin bir araç haline gelmesi beklenmektedir. Sonuç olarak, BIA çok yönlü uygulama potansiyeli ve geliştirilme imkanları ile sağlık takibi ve tedavi süreçlerinde önemli bir değerlendirme yöntemi olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

- Aldhahi, R. B., Omer, D. Q., and Sulaiman, S. R. (2023). Bioelectrical impedance analysis and change disability post physiotherapy for patients with lower back pain attending rehabilitation care unit in Erbil. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci)* 27, 155-166.
- Ayyıldız, F., and Köksal, E. (2016). Hastalık riski, beslenme ve hidrasyon durumunun değerlendirilmesinde güncel yaklaşım: bioelektrik impedans vektör analizi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 25, 155-160.
- Barbosa-Silva, M. C. G., Barros, A. J., Wang, J., Heymsfield, S. B., and Pierson Jr, R. N. (2005). Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *The American journal of clinical nutrition* 82, 49-52.
- Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C., and Roche, A. F. (1988). Bioelectric impedance phase angle and body composition. *The American journal of clinical nutrition* 48, 16-23.
- Buckinx, F., Landi, F., Cesari, M., Fielding, R. A., Visser, M., Engelke, K., Maggi, S., Dennison, E., Al-Daghri, N. M., and Allepaerts, S. (2018). Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 9, 269-278.
- Cereda, E., Casirati, A., Klersy, C., Nardi, M., Vandoni, G., Agnello, E., Crotti, S., Masi, S., Ferrari, A., and Pedrazzoli, P. (2024). Bioimpedance-derived body composition parameters predict mortality and dose-limiting toxicity: the multicenter ONCO-BIVA study. *ESMO open* 9, 103666.
- Cole, K. S., and Cole, R. H. (1941). Dispersion and absorption in dielectrics I. Alternating current characteristics. *The Journal of chemical physics* 9, 341-351.
- Cornish, B., Ward, L., Thomas, B., Jebb, S., and Elia, M. (1996). Evaluation of multiple frequency bioelectrical impedance and Cole-Cole analysis for the assessment of body water volumes in healthy humans. *European journal of clinical nutrition* 50, 159-164.
- Cotogni, P., Monge, T., Fadda, M., and De Francesco, A. (2018). Bioelectrical impedance analysis for monitoring cancer patients receiving chemotherapy and home parenteral nutrition. *BMC cancer* 18, 990.
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., and Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing* 48, 16-31.
- Del Giorno, R., Quarenghi, M., Stefanelli, K., Rigamonti, A., Stanglini, C., De Vecchi, V., and Gabutti, L. (2021). Phase angle is associated with length

of hospital stay, readmissions, mortality, and falls in patients hospitalized in internal-medicine wards: A retrospective cohort study. *Nutrition* 85, 111068.

- Deurenberg, P., and Deurenberg-Yap, M. (2002). Validation of skinfold thickness and hand-held impedance measurements for estimation of body fat percentage among singaporean chinese, malay and indian subjects. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 11, 1-7.
- Dixon, C., LoVallo, S., Andreacci, J., and Goss, F. (2006). The effect of acute fluid consumption on measures of impedance and percent body fat using leg-to-leg bioelectrical impedance analysis. *European journal of clinical nutrition* 60, 142-146.
- Frio, C. C., Härter, J., Santos, L. P., Orlandi, S. P., and Gonzalez, M. C. (2023). Phase angle, physical quality of life and functionality in cancer patients undergoing chemotherapy. *Clinical Nutrition ESPEN* 57, 331-336.
- Ghosh, S., Meister, D., Cowen, S., Hannan, J. W., and Ferguson, A. (1997). Body composition at the bedside. *European journal of gastroenterology & hepatology* 9, 783-788.
- Gudivaka, R., Schoeller, D., Kushner, R., and Bolt, M. (1999). Single-and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *Journal of applied physiology* 87, 1087-1096.
- Gupta, D., Lis, C. G., Dahlk, S. L., Vashi, P. G., Grutsch, J. F., and Lammersfeld, C. A. (2004). Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *British Journal of Nutrition* 92, 957-962.
- Hanai, T., Koizumi, N., and Gotoh, R. (1962). Dielectric properties of emulsions: IV. Dielectric behaviour of nitrobenzene-in-water emulsions. *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere* 184, 143-148.
- Hannan, W., Cowen, S., Plester, C., and Fearon, K. (1995). Comparison of bio-impedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clinical Science (London, England: 1979)* 89, 651-658.
- Hoffer, E. C., Meador, C. K., and Simpson, D. C. (1969). Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *Journal of applied physiology* 27, 531-534.
- Jaffrin, M. Y., and Morel, H. (2008). Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys* 30, 1257-1269.
- Khalil, S. F., Mohktar, M. S., and Ibrahim, F. (2014). The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors* 14, 10895-10928.

- Kushner, R. F., and Schoeller, D. A. (1986). Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *The American journal of clinical nutrition* 44, 417-424.
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J.-C., and Pirlich, M. (2004a). Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition* 23, 1226-1243.
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J.-C., and Pirlich, M. (2004b). Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 23, 1430-1453.
- Ling, C. H., de Craen, A. J., Slagboom, P. E., Gunn, D. A., Stokkel, M. P., Westendorp, R. G., and Maier, A. B. (2011). Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clinical nutrition* 30, 610-615.
- Lukaski, H. (2013). Evolution of bioimpedance: a circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *European journal of clinical nutrition* 67, S2-S9.
- Lukaski, H. C., Bolonchuk, W. W., Hall, C. B., and Siders, W. A. (1986). Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *Journal of applied physiology* 60, 1327-1332.
- Lukaski, H. C., Vega Diaz, N., Talluri, A., and Nescolarde, L. (2019). Classification of hydration in clinical conditions: indirect and direct approaches using bioimpedance. *Nutrients* 11, 809.
- Marini, E., and Toselli, S. (2021). "Bioelectrical impedance analysis of body composition Applications in sports science," UNICApres.
- Martinsen, O. G., and Heiskanen, A. (2023). "Bioimpedance and bioelectricity basics," Elsevier.
- McKee, J. E., and Cameron, N. (1997). Bioelectrical impedance changes during the menstrual cycle. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association* 9, 155-161.
- Mialich, M. S., Sicchieri, J. F., and Junior, A. J. (2014). Analysis of body composition: a critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. *Int J Clin Nutr* 2, 1-10.
- Moissl, U. M., Wabel, P., Chamney, P. W., Bosaeus, I., Levin, N. W., Bosy-Westphal, A., Korth, O., Müller, M. J., Ellegård, L., and Malmros, V.

- (2006). Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 27, 921.
- Norman, K., Stobäus, N., Pirlich, M., and Bosy-Westphal, A. (2012). Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical nutrition* 31, 854-861.
- Núñez, C., Gallagher, D., Visser, M., Pi-Sunyer, F. X., Wang, Z., and Heymsfield, S. B. (1997). Bioimpedance analysis: evaluation of leg-to-leg system based on pressure contact footpad electrodes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 29, 524-531.
- Nyboer, J. (1970). *Electrical impedance plethysmograph* 2nd ed. Springfield, IL: Charles C Thomas.
- Patel, R. V., Peterson, E. L., Silverman, N., and Zarowitz, B. J. (1996). Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Critical care medicine* 24, 1824-1828.
- Piccoli, A., Piazza, P., Noventa, D., Pillon, L., and Zaccaria, M. (1996). A new method for monitoring hydration at high altitude by bioimpedance analysis. *Medicine and science in sports and exercise* 28, 1517-1522.
- Piccoli, A., Pillon, L., and Dumler, F. (2002). Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 18, 153-167.
- Piccoli, A., Rossi, B., Pillon, L., and Bucciante, G. (1994). A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney international* 46, 534-539.
- Rikkert, M. G. O., Deurenberg, P., Jansen, R. W., van't Hof, M. A., and Hoefnagels, W. H. (1997). Validation of multi-frequency bioelectrical impedance analysis in detecting changes in fluid balance of geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 45, 1345-1351.
- Simpson, J., Lobo, D., Anderson, J., Macdonald, I., Perkins, A., Neal, K., Allison, S., and Rowlands, B. (2001). Body water compartment measurements: a comparison of bioelectrical impedance analysis with tritium and sodium bromide dilution techniques. *Clin Nutr* 20, 339-343.
- Tanaka, N. I., Miyatani, M., Masuo, Y., Fukunaga, T., and Kanehisa, H. (2007). Applicability of a segmental bioelectrical impedance analysis for predicting the whole body skeletal muscle volume. *Journal of Applied Physiology* 103, 1688-1695.
- Thomas, B., Cornish, B., Pattermore, M., Jacobs, M., and Ward, L. (2003). A comparison of the whole-body and segmental methodologies of bioimpedance analysis. *Acta diabetologica* 40, s236-s237.

- Thomas, B., Cornish, B., Ward, L., and Patterson, M. (1998). A comparison of segmental and wrist-to-ankle methodologies of bioimpedance analysis. *Applied radiation and isotopes* 49, 477-478.
- Thomasset, M. (1962). Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained. *Lyon medical* 94, 107-118.
- Utter, A. C., Nieman, D. C., Ward, A. N., and Butterworth, D. E. (1999). Use of the leg-to-leg bioelectrical impedance method in assessing body-composition change in obese women². *The American journal of clinical nutrition* 69, 603-607.
- Wang, Z., Deurenberg, P., Wang, W., Pietrobelli, A., Baumgartner, R. N., and Heymsfield, S. B. (1999). Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *The American journal of clinical nutrition* 69, 833-841.
- Ward, L. C., Dyer, J. M., Byrne, N. M., Sharpe, K. K., and Hills, A. P. (2007). Validation of a three-frequency bioimpedance spectroscopic method for body composition analysis. *Nutrition* 23, 657-664.
- Williamson, C. M., Nickerson, B. S., Bechke, E. E., McLester, C. N., and Kliszczewicz, B. M. (2018). Influence of acute consumption of caffeine vs. placebo over Bia-derived measurements of body composition: a randomized, double-blind, crossover design. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 15, 7.
- Woodrow, G., Oldroyd, B., Turney, J., Davies, P., Day, J., and Smith, M. (1996). Measurement of total body water by bioelectrical impedance in chronic renal failure. *European journal of clinical nutrition* 50, 676-681.
- Yalin, S. F., Gulcicek, S., Avci, S., Erkalma Senates, B., Altiparmak, M. R., Trabulus, S., Alagoz, S., Yavuzer, H., Doventas, A., and Seyahi, N. (2018). Single-frequency and multi-frequency bioimpedance analysis: What is the difference? *Nephrology* 23, 438-445.
- Yamada, M., Kimura, Y., Ishiyama, D., Nishio, N., Otobe, Y., Tanaka, T., Ohji, S., Koyama, S., Sato, A., and Suzuki, M. (2019). Phase angle is a useful indicator for muscle function in older adults. *The journal of nutrition, health & aging* 23, 251-255.

14. Bölüm

Kafes Kuşlarının Zoonotik Mikotik Enfeksiyonları

Timur GÜLHAN^{1*}, Senem ÖZTÜRK KÖSE², Banur BOYNUKARA³

Özet

Kafes kuşları; özellikle muhabbet kuşları, kanarya, papağan türleri gerek estetik görünümleri gerekse sosyal etkileşim yetenekleri nedeniyle yaygın şekilde sahiplenilmektedir. Bu durum insan ve hayvan sağlığı açısından yeni risk faktörlerini de beraberinde getirmekte ve zoonotik enfeksiyonların yayılım potansiyeli dikkat çekmektedir. Mikotik (fungal) etkenlerin oluşturduğu zoonotik hastalıklar, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle, potansiyel rezervuar görevi gören kafes kuşlarında söz konusu etkenlerin erken teşhis edilmesi, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve etkin koruyucu önlemlerin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Bu bölümde, kafes kuşlarında zoonotik potansiyele sahip mikotik etkenlerin epidemiyolojisi, klinik ve nekropsi bulguları ile tanı, tedavi ve korunma stratejilerine ilişkin güncel bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mikozis, Kafes kuşu, Zoonoz

¹ *Prof. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 0000-0003-4798-1427, timur.gulhan@omu.edu.tr (Sorumlu Yazar)

² Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilim Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, 0000-0002-5656-6711, sokose@adu.edu.tr

³ Prof. Dr. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 0000-0002-2967-213X, bboyunukara@nku.edu.tr

ZOONOTIC MYCOTIC INFECTIONS OF CAGE BIRDS

Abstract

Cage birds, especially budgerigars, canaries, and various species of parrots, are widely kept due to their aesthetic appearance and social interaction capabilities. However, this situation also brings new risk factors for both human and animal health, highlighting the potential for the spread of zoonotic infections. Zoonotic diseases caused by mycotic (fungal) agents can lead to serious health problems, particularly in individuals with compromised immunesystems. Therefore, early detection of these agents in cage birds which may serve as potential reservoirs along with the identification of appropriate treatment approaches and the implementation of effective preventive measures, is of great importance. This section presents current information on the epidemiology, clinical and necropsy findings, as well as the diagnosis, treatment, and prevention strategies for mycotic agents with zoonotic potential in cage birds

Key Words: Mycosis, Cage bird, Zoonosis

Giriş

Evcil kafes kuşları, gerek estetik ve fonetik özellikleri gerekse insanlarla kurdukları etkileşim nedeniyle yaygın şekilde sahiplenilmektedir. Ancak, bu türlerin taşıyıcısı olabileceği bazı patojen mikroorganizmaların zoonotik potansiyele sahip olmaları nedeniyle, hem veteriner halk sağlığı hem de zoonozların kontrolü ve tek sağlık konseptinde dikkatle takip edilmelidirler (Tell, 2005). Bu patojenler arasında mikotik (fungal /mantar) hastalıklar; kuşlarda oluşturdukları respiratuvar, kutanöz ve sistemik enfeksiyonlarla ve özellikle bağışıklıkları baskılanmış bireylerde yol açabilecekleri ciddi komplikasyonlarla öne çıkmaktadır (Beernaert ve ark. 2010).

Zoonotik mikotik enfeksiyonlar, çoğunlukla *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* ve bazı dermatofit türleri (*Microsporum*, *Trichophyton* spp.) gibi çevresel fırsatçı patojenlerle ilişkilidir (Richardson, 2005). Bu mikroorganizmalar kuşların özellikle hava keseleri, gastrointestinal sistemi ve mukokutanöz yüzeylerinde kolonizasyon ve invazyon yoluyla hastalık oluşturabilmekte, uygun konakçı koşullarında ise insanlara bulaşabilmektedir (Arné ve ark., 2011). Aerosolize sporlar, kontamine kafes materyalleri ve direkt temas zoonotik bulaşma yolları arasında yer almaktadır (Fang ve ark., 2023).

Kuşlarda mikotik enfeksiyonlara yatkınlığı artıran hazırlayıcı faktörler arasında yetersiz hijyen koşulları, kötü havalandırma, ortamdaki yüksek nem, stres, yetersiz beslenme ve immunsupresif tedavi uygulamaları sayılabilir (Doneley ve Xie, 2025). İnsan sağlığı açısından risk özellikle yaşlı bireyler, çocuklar, organ nakli alıcıları ve HIV/AIDS gibi bağışıklığı baskılanmış bireyler için daha belirgindir (Perfect ve Casadevall, 2006).

Bu nedenle, kafes kuşlarında görülen zoonotik mantar hastalıklarının etiyolojik spektrumu, epidemiyolojik özellikleri, patogeneze mekanizmaları, tanısal yaklaşımları ve terapötik stratejileri ayrıntılı biçimde ele alınmalı; ayrıca koruma ve kontrol önlemleri tek sağlık konseptinde multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Epidemiyoloji

Zoonotik mikotik hastalıkların epidemiyolojisi; etkenin biyolojik özellikleri, konak faktörleri, çevresel koşullar ve bulaşma yolları ile yakından ilişkilidir. Kafes kuşlarında en sık bildirilen fungal etkenler arasında *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* ve dermatofitler yer almakta olup, bu patojenler hem kuş popülasyonunda hem de insanlarda önemli hastalıklara ve ölüme yol açabilmektedir (Arné ve ark., 2011).

1. Coğrafi Yayılım ve Çevresel Faktörler

Mikotik enfeksiyonların görülme sıklığı bölgesel olarak değişkenlik göstermekle birlikte, nemli ve sıcak iklimler, mantar sporlarının çoğalması ve ortamda yayılması açısından önemli risk faktörleridir (Tell, 2005). Özellikle *Aspergillus* türleri, organik maddece zengin, tozlu ve yetersiz havalandırılan ortamlarda kolaylıkla üreyebilir. Kafes altlığı, kuş yemi ve dışkı ile kontamine olmuş materyaller, mantar sporlarının önemli kaynaklarıdır.

2. Kuş Türü ve Yaş Faktörü

Epidemiyolojik veriler, genç ve yaşlı kuşların, bağışıklık sistemlerinin daha zayıf olması nedeniyle mikotik enfeksiyonlara daha duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır (Doneley ve Xie, 2025). Papağan türleri ve kanaryalar, aspergillozis açısından riskli gruptadır. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış ve uzun süreli antibiyotik tedavisi gören kuşlarda kandida enfeksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır.

3. Bulaşma Yolları ve Zoonotik Aktarım

Bulaşma çoğunlukla inhalasyon yoluyla gerçekleşir. Özellikle *Aspergillus* sporları, hava yoluyla kolaylıkla yayılarak hem kuşlarda hem de insanlarda solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açabilir. *Candida* ve *Cryptococcus* türleri ise daha çok dışkı, tüy kontaminasyonu veya doğrudan temas ile yayılır. Kuş sahipleri, kuş yetiştiricileri, pet shop çalışanları ve veteriner hekimler gibi riskli meslek grupları, bu patojenlere daha fazla maruz kalmaktadır (Beernaert ve ark., 2010).

4. İnsidans ve Prevalans Verileri

Kafes kuşlarında fungal hastalıkların insidansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Örneğin Avrupa'da yapılan bazı sero-epidemiyolojik çalışmalarda, evcil kuşların %8-15'inde *Aspergillus* türlerinin antijenlerine karşı pozitiflik bildirilmiştir (Fang ve ark., 2023). Ancak, bu enfeksiyonların çoğu subklinik seyirli olduğu için gerçek prevalansın bu oranların üzerinde olabileceği düşünülmektedir.

5. Halk Sağlığı Açısından Önemi

Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, kuş kaynaklı mikotik enfeksiyonlar hayati tehlike arz eden sistemik mikozlara dönüşebilir. *Cryptococcus neoformans*, kuş dışkısı ile kontamine olmuş ortamlarda uzun süre canlı kalabilir ve enfeksiyona neden olabilir. Bu durum, zoonotik enfeksiyonların sadece bireysel değil, toplumsal düzeyde de izlenmesini ve kontrol altına alınmasını zorunlu kılmaktadır (Perfect ve Casadevall, 2006).

Patogenez

Zoonotik mantar enfeksiyonlarının patogenezi, hem etkenin invazif kapasitesi hem de konağın bağışıklık durumu ile belirlenen kompleks bir süreçtir. Kafes kuşlarında fungal hastalıklar çoğunlukla oportunistik karakterdedir; yani sağlıklı hayvanlarda hastalık oluşturmazken, bağışıklık sistemi baskılanmış veya stres altındaki kuşlarda enfeksiyon gelişimi kolaylaşmaktadır (Tell, 2005).

1. Giriş Yolu ve Primer Enfeksiyon

Çoğu fungal etken enfeksiyona aerosolize sporların inhalasyonu yoluyla başlar. Özellikle *Aspergillus fumigatus* sporları, solunum yoluyla hava keselerine ulaştıktan sonra burada yerleşim, çoğalma ve doku invazyonu gerçekleştirir (Arné ve ark., 2011). Kuşların hava keseleri zayıf damar ağı ve düşük hücresel savunma düzeyi nedeniyle mantar sporlarının yerleşmesi açısından elverişli bir ortam sunar. Bu nedenle aspergillozis, çoğunlukla hava kesesi aspergillozisi şeklinde ortaya çıkar /görülür.

2. İnvazyon ve Yayılım

Fungal etken, epitel bariyeri aştıktan sonra enzimatik destrüksiyon (örn. proteaz, fosfolipaz üretimi) ve konidya germinasyonu ile lokal dokuda tahribat oluşturur (Richardson, 2005). *Aspergillus* türleri, hiyalüronidaz ve elastaz gibi enzimlerle konak dokularını tahrip ederek nekroz, granülom oluşumu ve vasküler invazyon yapabilir. Bu süreçte oluşan doku hasarı, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara da zemin hazırlayabilir.

Kandida enfeksiyonlarında ise genellikle gastrointestinal veya oral mukozada kolonizasyon söz konusudur. Antibiyotik kullanımı veya bağışıklığın baskılanması, kommensal florayı bozarak etkenin patojenik form olan hifal formuna dönüşümünü tetikler (Doneley ve Xie, 2025).

3. Bağışıklık Yanıtı ve İnflamasyon

Kuşlarda fungal enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtı öncelikle hücresel immunité ile sağlanır. Ancak bazı kuş türlerinde hava kesesi ve akciğerlerdeki fagositik hücrelerin sayıca az ve işlevsel olarak yetersiz olması, enfeksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır (Doneley ve Xie, 2025). Enfekte dokularda granümatöz inflamasyon, makrofaj birikimi ve dev hücre formasyonu gözlemlenir. İmmün yanıtın aşırı olması durumunda, mantarın yanı sıra konak dokusuna da zarar verecek şekilde doku dejenerasyonu ve fibrozis gelişebilir.

4. Sistemik Yayılım

Enfeksiyonun ilerlemesiyle birlikte mantar etkenleri kan yoluyla karaciğer, böbrekler, gözler ve santral sinir sistemi gibi uzak organlara ulaşabilir (Perfect ve Casadevall, 2006). Bu durum özellikle *Cryptococcus neoformans* gibi

kapsüllü mantarlarda daha belirgindir. Hem kuşlarda hem de insanlarda meningoensefalitis gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Klinik ve Nekropsi Bulguları

Aspergillosis (Aspergillosis)

Kuşlardan en sık izole edilen tür *Aspergillus fumigatus*'tur. Klinik olarak; solunum güçlüğü (dispne, ağız açık soluma), zayıflama, iştahsızlık, ses değişiklikleri (özellikle papağan türlerinde), egzersiz intoleransı, burun akıntısı ve nadiren göz akıntısı vardır (Şekil 1).Nekropside; trakea ve hava keselerinde beyazımsı-gri, kazeöz (peynirimsi) nodüller, hava keselerinde kalınlaşma ve granülomatöz lezyonlar, akciğerlerde fungal plaklar ve konsolidasyon alanları, karaciğer ve diğer organlarda sekonder yayılım nodülleri görülür (Tell, 2005).



Şekil 1. Kaşıntı, tüy dökülmesi ve halsizlik şikayetleriyle getirilen ve Aspergillosis tanısı konulan bir muhabbet kuşunun klinik görünümü. Kuşun tüy yapısında bozulma ve durgun postür (Boynukara ve ark., 2019).

Candidiasis (Kandidiyazis)

Candida albicans en fazla izole edilen türdür. Klinik olarak; yem yemede azalma, kusma, ağız ve kursakta beyaz plaklar, ishal ve dehidrasyon, özellikle yavru kuşlarda zayıflama ve büyüme geriliği görülür. Nekropside; kursakta beyazımsı kalınlaşmış kazeöz materyal, mukozada ülserasyon ve inflamasyon,

lezyonların mide ve bağırsaklara yayılması ve ilerlemiş vakalarda sepsisemi bulguları vardır (Doneley ve Xie, 2025).

Cryptococcosis (Kriptokokkozis)

Kafes kuşlarından en sık izole edilen tür *Cryptococcus neoformans*'dir. Klinik olarak; Solunum güçlüğü, sinüzitis ve burun tıkanıklığı, konjunktivitis, panofthalmitis, ataksi, tortikollis ve tremor semptomları vardır. Nekropside; burun boşluğu, sinüs ve beyin dokusunda jelatinöz, mukoid kitlesel yapılar, granülomatöz meningoensefalitis, akciğerlerde yaygın lezyonlar görülür ve lezyonlar genellikle kapsüllü maya hücreleri içerir (Refai ve ark., 2017).

Zygomycosis (Zingomukozis/Mukormikozis / Rhizopusspp., Mucorspp.)

Genellikle immunsuprese kuşlarda görülür. Ani ölüm, solunum güçlüğü, letarji, iştahsızlık, ishal (Şekil 2) gibi klinik bulgular vardır. *Mucor* ve *Rhizopus* türleri vakalardan en fazla izole edilen etkenlerdir. Nekropside; hava keselerinde koyu renkli fungal odaklar gastrointestinal mukozada ülserasyonlar, mezenter ve karaciğerde fungal granülomlar, histopatolojide geniş, septasız hif yapıları gözlenir (Fang ve ark., 2023).



Şekil 2 A. Hızlı kilo kaybı, iştahsızlık, ilgisizlik ve ishal şikayetleriyle getirilen ve Zigomikozis tanısı alan 6,5 yaşındaki Sultan Papağanı ve B. Papağana ait dışkı (Boynukara ve ark., 2023).

Dermatophytosis (Yüzeyel Mantar Enfeksiyonları)

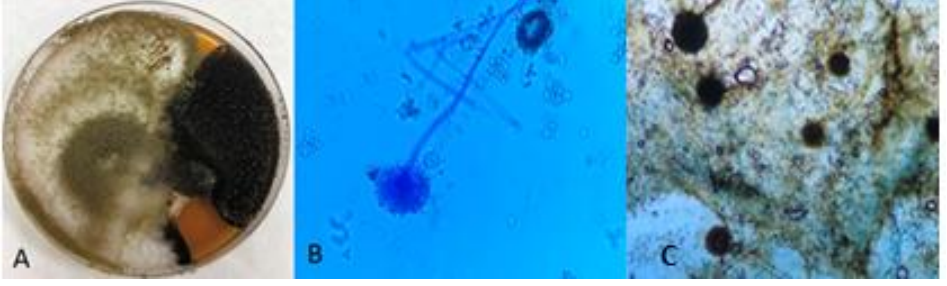
Klinik semptom olarak; tüy dökülmesi ve kaşıntı, deride kabuklanma ve pullanma lokalize alopesi alanları görülür. Genellikle zoonotik potansiyele sahiptir. *Microsporum* ve *Trichopyton* türleri hastalığa en fazla sebep olan türlerdir. Nekropside; deri yüzeyinde kabuklu, kepekli, kalınlaşmış alanlar, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı çeşitli lezyonlar vardır. Lezyonlar genellikle sınırlıdır ve sistemik tutulum nadirdir (Chermette ve ark., 2008).

Tanı

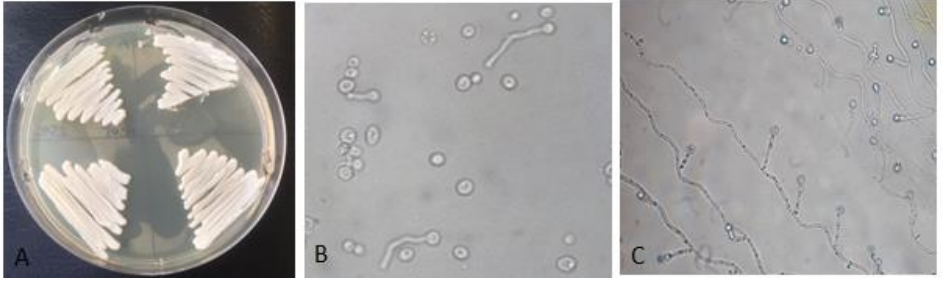
Mikotik etkenlerin teşhisinde; mikroskopik inceleme, kültür, histopatolojik inceleme, moleküler, serolojik ve immunofloresan/immunohistokimya gibi yöntemler tanı amacıyla kullanılmaktadır.

1. Örnek Alma, Kültür ve Mikroskopik İnceleme

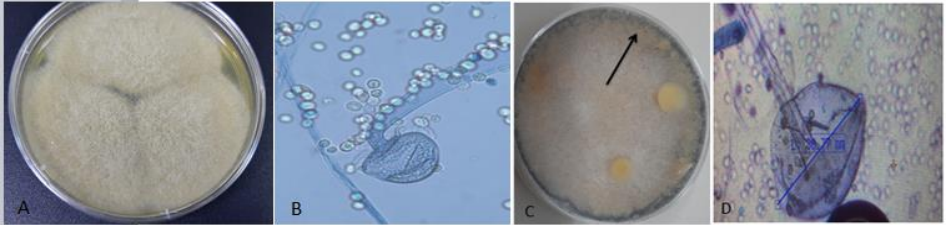
Hasta kuşlardan alınan örneklerin morfolojik olarak incelenmesinde, fungusların gelişimine uygun çeşitli besiyerleri tercih edilmektedir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılanlar arasında Malt Ekstrakt agar (MEA), Potato Dekstroza agar (PDA) Sabouraud Dekstroza agar (SDA) ve Rose Bengal agar gibi besiyerleri yer almaktadır. Bakteriyel kontaminasyonun önlenmesi amacıyla gentamisin, kloramfenikol, streptomisin, penisilin gibi çeşitli antibiyotikler besiyerlerine katılır. Hasta hayvanlardan alınan klinik örneklerin izolasyon sürecinde kan, dışkı ve doku parçaları gibi örnekler uygun seyreltme sıvıları içerisinde homojenize edilerek besiyerlerine ekilir. Tüy, ayak veya gaga gibi dış yapılar üzerinde bulunan fungal etkenlerin izolasyonu amacıyla ise, steril bir öze veya bistüri yardımıyla yüzey kazınması yapılarak örnekler doğrudan besiyerine ya da seyreltme çözeltisine alınır. Seyreltme işlemi için genellikle fizyolojik tuzlu su (%0,85 NaCl) veya peptonlu tuzlu su (1 g/L pepton) tercih edilir. Besiyerlerine yapılan ekimin ardından kültürler, 25 °C ve 37 °C aralığında 5 ila 7 gün süreyle inkübasyona bırakılır. Inkübasyonu müteakip besiyerlerinde üreyen koloniler morfolojik ve mikroskopik olarak incelenir. Morfolojik tanımlamada koloni boyutu, rengi, yüzey tekstürü ve ters koloni rengi gibi özellikler dikkate alınır. Mikroskopik inceleme ise saf kolonilerden hazırlanan laktofenol pamuk mavisi (LFPM) ile boyanan preparatlar aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu incelemede, konidiyoforların uzunluğu, vezikülün şekli ve çapı ile konidiyaların morfolojik özellikleri (şekli, büyüklüğü vb.) (Şekil 3, 4, 5) değerlendirilir (Klich, 2002; Larone, 2011; König ve ark., 2016).



Şekil 3. Muhabbet kuşundan izole edilen; A. SDA’ daki *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* kolonileri, B. *Aspergillus flavus* hif ve konidia görüntüsü, C *Aspergillus niger* konidiafor ve konidia görüntüsü (Gülhan ve ark., 2019).



Şekil 4 A. SDA’ daki *Candida spp.* görüntüsü, B. Germ tüp pozitif *C. albicans* izolatu, C. Mısır unlu-tween80 agardaki klamidosporların mikroskopik görüntüsü (Boynukara ve ark., 2017)

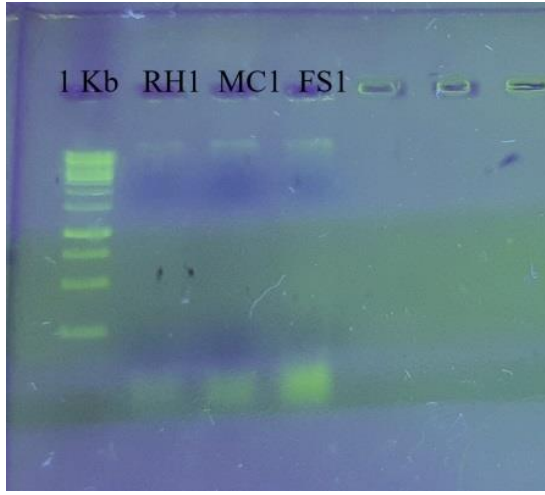


Şekil 5. Sultan Papağanının dışkısından izole edilen: *Mucor* ve *Rhizopus spp.* kültür ve mikroskopik görüntüsü. A. MEA’da *Mucor spp.* Kolonileri, B. MEA agarda *Mucor spp.* konidiafor yapısı ve konidiasporları, C. MEA’da *Rhizopus spp.* kolonileri, D. MEA agarda *Rhizopus spp.* konidiofor yapısı (Boynukara ve ark., 2023).

2. Moleküler Yöntemler

Fungal etkenlerin tanımlanmasında klasik yöntemlerin yanı sıra moleküler teknikler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Fungal etkenlerden elde edilen DNA örnekleri ile gerçekleştirilen PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

alışmaları sonucunda elde edilen amplikonlar, sekans analizine tabi tutulur. Elde edilen dizi verileri uluslararası genetik veri tabanlarında (örneğin NCBI) karşılaştırılarak, fungal tür düzeyinde tanımlama yapılabilmektedir (Şekil 6). Bu moleküler yaklaşımlar, özellikle morfolojik olarak benzerlik gösteren türlerin ayırt edilmesinde yüksek doğruluk sağlamaktadır. Bu teşhis yöntemlerinin klinik teşhislere kıyasla akademik, epidemiyolojik ve adli kullanım için çok daha yüksek bir değere sahip olduğu görülmektedir (Öztürk Köse ve ark., 2024).



Şekil 6 Agaroz jel elektroforezinde DNA’ların görüntüsü. 1 Kb: DNA marker, RH1: *Rhizopus spp.*, MC1: *Mucor spp.*, FS1: *Fusarium spp.* (Öztürk Köse ve ark., 2024).

3. Histopatolojik İnceleme

Enfeksiyonların tanısında, klinik bulgular ve mikolojik tanı yöntemleriyle birlikte histopatolojik inceleme kritik bir öneme sahiptir. Histopatoloji, enfekte dokularda mantar invazyonunu ve bu invazyonun oluşturduğu patolojik değişiklikleri doğrudan görme imkanı sunarak tanıya hem hız hem de doğruluk kazandırır. Histopatolojik inceleme kapsamında, lezyonlu dokulardan alınan örnekler hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanarak genel yapısal değerlendirmeye tabi tutulmakta; ancak fungal yapıların daha net bir şekilde belirlenebilmesi için özel boyama yöntemleri tercih edilmektedir. Fungal elementlerin histolojik kesitlerde en iyi şekilde gösterilebilmesi için Gomori'ninmetenamin gümüşü (GMS), periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu ve Gridley'in fungus (GF) prosedürü gibi özel boyama yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu üç yöntem, fungal hücre duvarlarında bulunan

hidroksil gruplarının reaktivitesine dayanarak organizmaların boyanmasını sağlar. GMS yöntemiyle fungal hücre duvarları kahverengimsi siyah renkte görünürken, PAS ve GF yöntemleriyle funguslar magenta (Mor/Kırmızı) tonlarında boyanır (Jensen, 2021). Özellikle *Aspergillus fumigatus* gibi filamentöz mantarların neden olduğu aspergillozis olgularında, histopatolojik olarak granülomatöz inflamasyon odakları, nekrotik alanlar ve çok çekirdekli dev hücre oluşumları karakteristik bulgular arasında yer alır (Charlton, 2006). Bu lezyonlarda PAS ve GMS boyaları ile fungal invazyonun derecesi ve dağılımı doğrudan gözlemlenebilir. Ayrıca, dokularda mantarların varlığı kültür yöntemlerinden önce saptanabilir ve antifungal tedaviye başlanmadan önce tanı koymaya olanak tanır (Arné ve ark. 2021). Histopatolojik inceleme, özellikle kültürün zaman alıcı olduğu durumlarda hızlı sonuç verebilmesi ve mantarların dokuya invazyonunu gösterebilmesi açısından klinik pratik tanıda büyük avantaj sunar. Bununla birlikte, tanı sürecinin yalnızca histopatolojiye dayandırılması, enfeksiyonun sistemik yayılımı ya da sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığı gibi durumları gözden kaçırma riski taşıyabilir. Bu nedenle, klinik muayene, kültür, moleküler analizler ve histopatolojik inceleme gibi çok yönlü yaklaşımların bir arada kullanılması, doğru ve kapsamlı bir tanı süreci açısından önerilmektedir (Arné ve ark., 2011).

4. Serolojik yöntemler

Kanatlı hayvanlarda fungal hastalıkların tanısında serolojik testler, hem sürü düzeyinde tarama hem de bağışıklık durumunun değerlendirilmesi amacıyla ve özellikle endemik mikozların tanısında kullanılmaktadır. Bu testler, enfekte konaklarda gelişen özgül antikorları ya da doğrudan fungal antijenleri tespit etmeye yöneliktir. Serolojik yöntemler, özellikle kültür materyalinin temin edilemediği veya kültür sonuçlarının negatif olduğu durumlarda tanıya katkı sağlar. Ayrıca *Coccidioide spp.* gibi laboratuvar çalışmaları riskli olan patojenlerde, kültür ihtiyacını azaltarak tanı sürecini daha güvenli ve pratik kılar. Bu amaçla Hemagglütinasyon İnhibisyon (HI), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), İmmünodifüzyon (ID), Kompleman Fikzasyon (CFT) ve Lateral Flow Assay (LFA) gibi testler kullanılabilir (Alexander, 2000; Boulware ve ark., 2014).

ELISA, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle kanatlılarda *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* tanısında sıklıkla (Wang ve ark. 2017), ayrıca ID ve CFT testleri, sistemik fungal enfeksiyonlarda özellikle *Histoplasma capsulatum* ve *Blastomyces dermatitidis* gibi etkenlerin tanısında kullanılmaktadır (Fang ve ark., 2023).

5. İmmunofloresan ve İmmunohistokimya

Mikotik enfeksiyonların tanısında immunofloresan (IF) ve immunohistokimya (IHK) teknikleri, klasik boyama yöntemlerine göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılık sağlaması nedeniyle önemli bir tanı aracıdır. İmmunofloresan, fungal antijenlerin florokromlarla işaretli antikorlarla etkileşimi yoluyla doğrudan dokularda saptanmasını mümkün kılar (Brent ve ark., 2023). İmmunohistokimya, doku kesitlerinde mantar antijenlerini spesifik antikorlarla işaretleyerek, fungal yapıları net bir şekilde ortaya koyar.

İmmünboyama ve in situ hibridizasyon (ISH) tekniklerinin birlikte kullanılması, fungal etkenlerin doku içindeki tespiti ve ayırt edilmesinde önemli avantajlar sağlar. Özellikle aynı lezyonda veya farklı organlarda gözlenen morfolojik varyasyonlar, enfeksiyonun tek bir türe mi yoksa birden fazla fungal ajana mı bağlı olduğunu belirleme gerekliliğini doğurur. Bu gibi durumlarda, çoklu immünboyama ve ISH uygulamaları tanısal güvenilirliği ve etiyolojik doğruluğu önemli ölçüde artırmaktadır (Jensen ve ark., 1996).

Tedavi

Kafes kuşlarında mikotik enfeksiyonların tedavisi; enfeksiyonun tipi, yayılım derecesi, etkenin türü ve kuşun genel sağlık durumu dikkate alınarak planlanmalıdır. Tedavi süreci çoğu zaman uzun ve zorlu olmakla birlikte, erken tanı ve antifungal duyarlılık testi sonucu uygun ilaç kullanımıyla olumlu sonuçlar elde edilebilir. Özellikle zoonotik potansiyeli olan türlerde, başarılı bir tedavi sadece hayvan sağlığı değil, aynı zamanda halk sağlığı açısından da büyük önem taşır (Doneley ve Xie, 2025).

1. Antifungal İlaç Kullanımı ve Uygulama Yolları

Kuşlarda en sık kullanılan antifungal ajanlar, polienler ve azol türevleridir:

Itrakonazol: Geniş spektrumlu bir triazol türevidir. Özellikle *Aspergillus fumigatus* tedavisinde tercih edilir. Oral yolla uygulanabilir. Ancak uzun süreli kullanımı karaciğer toksisitesine neden olabilir (Tell, 2005).

Vorikonazol: Son yıllarda kuşlarda kullanım alanı artan bir antifungaldir. Sistemik aspergillozis vakalarında oldukça etkilidir, ancak maliyeti yüksektir ve doz ayarlaması dikkatle yapılmalıdır (Beernaert ve ark., 2010).

Amfoterisin B: Sistemik enfeksiyonlarda intravenöz ya da aerosol formunda kullanılır. Nefrotoksik etkileri nedeniyle dikkatli doz kontrolü gerektirir. Genellikle diğer ilaçlarla kombine kullanılır (Arné ve ark., 2011).

Flukonazol ve Ketokonazol: Özellikle kandida enfeksiyonlarında oral yolla uygulanabilir. Ancak aspergillozis gibi daha dirençli mantar türlerine karşı sınırlı etkiye sahiptir (Fang ve ark., 2023).

Oral uygulama: En yaygın kullanılan yoldur, yeme veya suya karıştırılabilir. Ancak dozun bireysel olarak alınması gereken miktarı garanti edilemez.

Aerosol uygulama (Nebulizasyon): Özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında etkilidir. Kuşun bulunduğu kafese antifungal ilaç buharı verilerek uygulanır.

Parenteral uygulama: Klinik vakalarda kuşlara enjeksiyon yoluyla uygulama tercih edilebilir. Bu yol sistemik etkilidir ancak işlemin veteriner hekim kontrolünde/tarafından yapılması gereklidir.

2. Destekleyici Tedaviler

Mikotik enfeksiyonlarda bağışıklık sisteminin desteklenmesi esastır. Mukozal bütünlüğün korunmasında ve oksidatif stresin azaltılması amacıyla; vitamin A, E ve C takviyeleri, selenyum ve çinko gibi eser elementler ve probiyotik destek uygulanabilir (Klasing, 1998).

3. Tedavi Süresi ve İzlem

Tedavi süresi genellikle 3–6 hafta arasında değişmektedir. Kronik vakalarda bu süre daha da uzayabilir. Tedavi süresince kuşların; klinik belirtileri, kilo takibi, röntgen veya laboratuvar kontrolleri izlenmelidir. İyileşme sağlandıktan sonra da bağışıklığın düşmemesi adına bir süre daha destekleyici tedavi sürdürülmelidir (Doneley ve Xie, 2025).

4. Direnç ve Başarısızlık Nedenleri

Tedaviye cevap alınmadığı durumlarda; geç tanı ve yaygın enfeksiyon, uygunsuz ilaç veya doz seçimi, kuşun immun sisteminin baskılanmış olması, antifungal direnci gelişmiş mantar türleri gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumlarda, ileri laboratuvar testleriyle etken tür yeniden incelenmeli ve antifungal duyarlılık testi tekrarlanmalıdır.

Koruma ve Kontrol

Zoonotik mantar hastalıklarının kafes kuşlarında önlenmesi ve kontrol altına alınması hem hayvan sağlığının korunması hem de insanlara bulaşma riskinin azaltılması açısından büyük önem taşır. Bu doğrultuda geliştirilecek stratejiler çevresel hijyen, stresin azaltılması, bağışıklığın desteklenmesi ve zoonoz farkındalığı temelinde şekillenmelidir (Beernaert ve ark., 2010).

1. Kafes Hijyeni ve Çevresel Kontrol

Fungal sporların çoğu, kontamine altlık, yem ve kuş dışkısı gibi organik materyallerde kolaylıkla çoğalır. Bu nedenle;

Kafeslerin düzenli olarak temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi, altlık malzemelerinin sık değiştirilmesi (özellikle talaş, mısır koçanı, saman gibi mantar sporlarını tutabilecek materyallerin kullanılmaması), havadar, kuru ve tozsuz ortam koşullarının sağlanması kritik önemdedir (Arné ve ark., 2011).

Aspergillus türlerinin üremesini destekleyen yüksek nem (>60%) ve sıcaklık (>25 °C) koşullarının önlenmesi amacıyla havalandırma sistemleri ve nem kontrol cihazları kullanılmalıdır.

2. Beslenme ve Bağışıklık Desteği

Yetersiz veya dengesiz beslenme, kuşlarda immun baskılanmaya yol açarak fırsatçı fungal etkenlere karşı direnci azaltır. Özellikle A vitamini, E vitamini ve selenyum eksiklikleri, mukozal savunma sistemini zayıflatır (Klasing, 1998). Bu nedenle dengeli, tür spesifik yemler tercih edilmeli, gerektiğinde veteriner hekim kontrolünde takviye vitamin ve probiyotikler verilmelidir.

3. Stres Faktörlerinin Azaltılması

Taşıma, kafes değişikliği, yeni bireylerin eklenmesi, gürültü ve ışık değişiklikleri gibi stres etkenleri, kuşlarda bağışıklığı baskılayarak mantar enfeksiyonlarına duyarlılığı artırabilir (Doneley ve Xie, 2025). Bu nedenle kuşların yaşam ortamında rutinlik, huzurlu çevre ve minimal müdahale ilkeleri benimsenmelidir.

4. Erken Tanı ve Karantina Uygulamaları

Yeni alınan kuşların en az 30 gün izolasyon altında gözlenmesi, olası fungal enfeksiyonların yayılmasını önleyebilir. Semptom gösteren kuşlarda zamanında mikolojik tanı ve tedaviye başlanmalı, hasta kuşlar derhal diğerlerinden ayrılmalıdır.

5. Kişisel Koruyucu Önlemler ve Halk Sağlığı

Kuş sahipleri, pet shop çalışanları ve veteriner hekimler, özellikle tozlu ortamlarda çalışırken maske (N95), eldiven ve gözlük gibi koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır (Tell, 2005). Kuş dışkıının ve altlık materyalinin taşınması veya temizlenmesi sırasında solunum yoluyla spor inhalasyonu riski oldukça yüksektir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler (örneğin; transplant hastaları, kemoterapi alanlar) evde kuş beslemeden önce hekim görüşü almalı, risk konusunda bilgilendirilmelidir (Perfect ve Casadevall, 2006).

Kaynaklar

- Alexander DJ. (2000). Newcastle disease and other avian paramyxoviruses. *Revue Scientifique et Technique*, 19(2), 443-462. doi: 10.20506/rst.19.2.1231
- Arné P, Thierry S, Wang D, Deville M, Le Loc'h G, Desoutter A, Guillot J. (2011). *Aspergillus fumigatus* in poultry. *International Journal of Microbiology*, Article ID 746356. doi:10.1155/2011/746356
- Arné P, Risco-Castillo V, Jouvion G, Le Barzic C, Guillot J. (2021). Aspergillosis in Wild Birds. *Journal of Fungi*, 7, 241. doi:10.3390/jof7030241.
- Beernaert LA, Pasmans F, Van Waeyenberghe L, Haesebrouck F, Martel A. (2010). Aspergillus infections in birds: a review. *Avian Pathology*, 39(5), 325-331. doi:10.1080/03079457.2010.506210
- Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, Meya DB. (2014). Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerging Infectious Diseases*, 20(1), 45-53. doi:10.3201/eid2001.130906
- Brent AA, Chen O, Eshaq M, Lowe L, Chan MP. (2023). Detection of antibody-coated Mucor in skin biopsy by direct immunofluorescence. *Journal of Cutaneous Pathology*, 50(7), 637-641. doi: 10.1111/cup.14435.
- Boynukara B, Aydın Kurç M, Gülhan T, Bilgin F. (2017). Bir Sultan Papağanında (*Nymphicus hollandicus*) *Candida albicans* Enfeksiyonu. *Tabiat ve İnsan Dergisi*, 51,27-30.
- Boynukara B, Gülhan T, Aydın Kurç M. (2019). Komplike Mantar Enfeksiyonu: Muhabbet Kuşu. *Doğanın Sesi Dergisi*, 2, 24-32.
- Boynukara B, Gülhan T, Öztürk Köse S, Albayrak AK. (2023). Sultan papağanından *Mucor piriformis*, *Rhizopus stolonifer* ve *Fusarium* spp. İzolasyonu. *5th International Food, Agriculture and Veterinary Sciences Congress*. Proceedings Book (Volume-1), Pp:166-175, March 17-19, 2023, Türkiye. Kafkas University, Kars.
- Charlton BR. (2006). Avian Disease Manual (6th edition), American Association of Avian Pathologists. ISBN 0-9789163-0-1.
- Chermette R, Ferreira L, Guillot J. (2008). Dermatophytoses in animals. *Mycopathologia*. 166(5-6), 385-405. doi: 10.1007/s11046-008-9102-7
- Doneley B, Xie S. (2025). Avian Medicine and Surgery in Practice, Companion and Aviary Birds. 3rd Edition, CRC Press. ISBN 9781032224220.
- Gülhan T, Boynukara B, Aydın Kurç M. (2019). Bir Muhabbet Kuşunda *Aspergillus* Enfeksiyonu, *Doğanın Sesi Dergisi*, 2, 70-75.
- Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, Liao W, Zhi K, Pan W. (2023). Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *Journal of Biomedical Science*, 30, 42. doi:10.1186/s12929-023-00926-2

- Jensen HE, Schönheyder HC, Hotchi M, Kaufman L. (1996). Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. *Apmis*, 104(1-6), 241-258. doi: 10.1111/j.1699-0463.1996.tb00714.x.
- Jensen HE. (2021). Histopathology in the diagnosis of invasive fungal diseases. *Current Fungal Infection Reports*, 15, 23-31. doi:10.1007/s12281-021-00412-y
- Klasing KC. (1998). Nutritional modulation of resistance to infectious diseases. *Poultry Science*, 77(8), 1119-1125. doi:10.1093/ps/77.8.1119
- Klich MA. (2002). "Identification of Common *Aspergillus* Species". Central Bureauvoor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands, 116 p.
- König HE, Navarro M, Zengerling G, Korbel R. (2016). "Respiratory system (apparatus respiratorius), in *Avian Anatomy Textbook and Colour Atlas*", 2nd Edn, eds H. E. König, R. Korbel, and H. G. Liebich (Sheffield: 5M Publishing Ltd), 118-130. ISBN 978-1-910455-60-9
- Larone DH. (2011). *Medically Important Fungi* 5th ed. Washington: ASM Press.
- Öztürk Köse S, Boynukara B, Bıyık HH. (2024). *Fusarium fujikuroi*, *Mucor racemosus*: Sultan Papağanı (*Nymphicus hollandicus*). *Van Veterinary Journal*, 35(2), 142-144.
- Perfect JR, Casadevall A. (2006). Fungal molecular pathogenesis: what can it do and why do we need it? Chapter 1. In: *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis* Book Eds: Heitman J, Filler SG, Edwards JE, Aaron PM. doi:10.1128/9781555815776.ch1.
- Refai MK, El-Hariri Mahmoud, Alarousy R. (2017). Cryptococcosis in Animals and Birds: A Review. *European Journal of Academic Essays*, 4(8), 202-223.
- Richardson MD. (2005). Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(suppl_1), i5-i11. doi:10.1093/jac/dki218
- Tell LA. (2005). Aspergillosis in mammals and birds: impact on veterinary medicine. *Medical Mycology*, 43(S1), 71-73. doi:10.1080/13693780400020089
- Wang T, Li P, Zhang Q, Zhang W, Zhang Z, Wang T, He T. (2017). Determination of *Aspergillus* pathogens in agricultural products by a specific nanobody-polyclonal antibody sandwich ELISA. *Scientific Reports*, 7: 4348, doi:10.1038/s41598-017-04195-6

15. Bölüm

İmplant Üstü Sabit Protezlerde Oklüzyon Esasları

Verda Gökçe ÇAKAR¹

İmplant destekli sabit protezlerdeki başarı oranının yüksek olması sebebiyle diş eksikliği olan hastalarda implant üstü sabit protezler tercih edilen bir tedavi seçeneği olmuştur (1). İmplant destekli sabit protezlerin tasarımı uzun dönem başarısı için kritik öneme sahiptir. Ağız ortamındaki her türlü protez yapısının başarısı; proteze gelen oklüzal kuvvetlere verilen cevap ve absorbe etme yeteneğine bağlı olarak değişebilmektedir (2,3). İmplantların konumu ve sayısı önem arz ederken bunun yanında oklüzal esaslarda protezin başarısında belirleyici rol oynamaktadır (4,5). İmplant ve onu çevreleyen kemik yapısı oklüzal kuvvetlerin işlevsel ve parafonksiyonel durumlarına göre doğru bir şekilde planlanmalıdır (6). Cerrahi uygulama ne kadar başarılı olursa olsun normal sınırları aşan oklüzal kuvvetler implant çevresindeki kemik yıkımının ana sebebi olarak görülmektedir (7). Yapılacak protezlerin tasarımında stres en aza indirgenip; oklüzal kuvvetler implant ve onu çevreleyen kemik boyunca eşit dağılımlı bir şekilde tasarlanmalıdır (8). İmplant üstü protezler diş üzeri sabit protezler ile karşılaştırıldığında doğal dişlerde bulunan peridontal ligamentin olmamasından kaynaklı aşırı gelen oklüzal kuvvetleri tolere edememektedir (9,10). Doğal dişler ile implant yapıları birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Doğal dişlerde peridontal ligament mevcut iken implant yapıları kemiğe ossteointgre bir şekilde bağlanır,
- Oklüzal kalınlık algısı dişler için 20 µm; implantlar 48 ila 100 µm üzeri olarak olarak belirlenmiştir,
- Gelen yükler karşısında dişler aksenel hareket 25–100 µm ve yatay hareket 50–100 µm; implantlar: aksenel hareket 3–5 µm ve yatay hareket 10–50 µm civarı hareket yeteneğine sahiptir,
- Mekanoreseptörlere ve proprioseptif mekanizmalara sahip olan dişler gelen aşırı oklüzal yükleri tolere edebilirken, implant yapıları aşırı oklüzal yüklere karşı duyarlıdır (11).

Oklüzyon esasların birçoğu doğal diş tasarımındaki protezler için tasarlanmış olup implant üstü protezler içinde değişiklik yapılmadan

¹ Uzm. Dt., Diyarbakır Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Protetik Diş Tedavisi Uzmanı, Diyarbakır, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6976-5093.

kullanılmaktadır. Diş hekimleri çeşitli diş kapanış konseptleri uygulasa da genelde fizyolojik sınırlar içinde hastalar ideal kapanıştan biraz kayma olsa bile yeni oluşturulan oklüzyona uyum sağlayabilmektedirler (2,3). Fizyolojik oklüzyon esasları hedef alınarak düzenlenen oklüzyon düzenlemelerine terapötik oklüzyon adı verilmektedir. 1950 yıllarında Beyron tarafından sunulan işlevsel olarak optimal oklüzyon esaslarını içeren terapötik oklüzyon çeşidi zamanla doğruluğu kabul edilerek uygulanmaya devam etmektedir. (12,13). Genel bir bakış açısıyla bakıldığında implant destekli protezler için oklüzyon hedefleri;

- İki taraflı eş zamanlı olacak şekilde oklüzal kuvvetlerin eşit dağılımı,
- Erken temas noktalarının olmaması,
- Lateral kuvvetlerde çalışmayan tarafta eşit dağılımlı kuvvetlerin olması,
- Oklüzal kuvvet sırasında yumuşak doku çarpmasının olmaması şeklindedir (14-17).

İmplantların sayısı, yapısı, açısı, konumu ve uzunluğu bunun yanında yapılacak protezin tipi, kullanılan üstyapı malzemesi, üstyapının uyumu, karşıt ark durumu, hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi birçok faktör oklüzyonu etkileyebilmektedir. İmplant üstü protezlerde ideal oklüzyonun belirlenmesi tek bir faktöre bağlı olmadığı için her vaka kendi içinde değerlendirilip genel oklüzyon hedefleri esas alınarak belirlenmelidir (18).

Tek Diş Eksikliğinde Uygulanan İmplant Üstü Protezlerde Oklüzyon

Tek diş eksikliğinde yapılacak olan implant üstü protezlerde dikkat edilmesi gereken ilk husus rotasyona izin vermeyen protetik bir üstyapının tasarlanmasıdır. Yapılan üstyapı protezindeki tüberkül uzunlukları yan dişlere göre daha kısa tasarlanmalı, lateral ve ön çene hareketlerinde restorasyon için tam koruma sağlanmalıdır (7). Posterior bölge tek diş eksikliği olan implant üstü protezlerde başarı oranı ön bölge olanlara göre daha düşüktür. Bunun ilk sebebi posterior bölgede çiğneme kuvvetlerinin daha fazla olması bunlara ek olarak maksiller sinüs ve mandibular kanal gibi kısıtlayıcı anatomik faktörlerin varlığıdır (19). Dengeleyici temasların oluşturulabilmesi için seçilecek implantın büyüklüğü arttırılmalı, üç noktalı temaslar oluşturulmalıdır. Oklüzal tabla olabildiğince daraltılmalı, gelen oklüzal kuvvetler implantların uzun aksına gelecek şekilde planlanmalıdır. Böylelikle tek diş implant üstü kronlarda en çok görülen komplikasyonlardan olan vida gevşemesi ve kırılmasının önüne geçilebilmektedir (20). Düz tüberkül yapıları tercih edilmeli, bunlara ek olarak hasta sentrik oklüzyonda iken 30 µm'lik bir boşluk sağlanmalı bu şekilde doğal

dişlerin peridontal ligament içerisindeki gömülme miktarı tolere edilip implant üstü krona gelecek fazla oklüzal kuvvetler elimine edilmiş olacaktır (6,20). Tek diş eksikliğinin mevcut olduğu durumlarda hastanın ağız içindeki oklüzyona uygun bir şekilde oklüzyon esaslarına dikkat edilmelidir. Fakat tek diş eksikliği kanin diş eksikliği ise lateral ve ön hareketlerde gelen oklüzal kuvvetlerin dağılımının olabilmesi için grup fonksiyonu oklüzyon tercih edilmelidir (20).

Diş Eksikliğinin Kısmen Olduğu Durumlarda İmplant Üstü Protezlerde Oklüzyon

Kennedy sınıf I vakalarda yapılan protezlerde ağız içinde ön dişler bulunduğu için karşılıklı korumalı oklüzyon tercih edilmelidir. Ön rehberlik sağlandığı için doğal diş yapısına uygun seçilen bu oklüzyon arka dişlerdeki restorasyonları koruyacaktır (21). Kennedy sınıf II vakalarda ise dikey yükseklik karşıt taraftaki oklüzyon ile korunacaktır.

Oklüzal yük doğal dişler olan ön dişler üzerinden güvenli bir şekilde sağlanabilmektedir. Posterior bölge diş eksikliğinin bulunduğu Kennedy I, II vakalarında önerilen oklüzyon şekli karşılıklı korumalı oklüzyondur. Bu oklüzyon çeşidinin uygulanması ile alveolar kemiğe gelecek olan aşırı yükler elime edilmiş olacaktır. Hastalarda genel olarak karşılıklı korumalı oklüzyon ya da grup fonksiyonu oklüzyon bulunmaktadır (19). Kanin dişler eğer ağızda var ise ön rehberliğin bulunduğu karşılıklı korumalı oklüzyon uygulanmalı eğer kanin dişler çekilmiş ise ya da ağızda mevcut değil ise o durumda grup fonksiyonu oklüzyon tercih edilmelidir. Böylelikle gelen kuvvetler implantlara yoğunlaşmadan ağızdaki dişler arasında dengeli bir şekilde dağıtılmış olacaktır. Küçük azı dişlerin varlığında ise grup fonksiyonu oklüzyon tercih edilebilir (7).

Kennedy Sınıf III vakalarda doğal dişlerin dikey yüksekliği korumasından dolayı implantlara gelen kuvvetler ısırma sırasındaki merkeze gelecek kuvvetler şekilde düzenlenmelidir (22). Tek diş eksikliğinde olması gereken 30 µm'lik boşluk bu vakalardaki protetik restorasyon içinde uygulanmalıdır. Gelen kuvvetler eksensel olmalı lateral ve protrusiv temaslardan kaçınılmalıdır (23). Grup fonksiyonu veya karşılıklı koruyucu oklüzyon Kennedy Sınıf III vakalarda tercih edilebilmektedir (24). Kennedy Sınıf IV vakalarda lateral kuvvetleri azalttığı için grup oklüzyon tercih edilmelidir. Protrüziv hareketlerde anterior rehberlik doğal dişlere göre daha düz hazırlanmalıdır (22). Maksimum interkuspidayonda ön dişlerde temastan kaçınılmalı, oklüzal yükler arka doğal dişler tarafından sağlanmalıdır. Kanin diş bölgesinde implant varsa klinisyen lateral hareketlerde temasın olup olmayacağına karar vermelidir (23).

Kennedy Sınıf IV ön bölge restorasyon tasarımı yapıldığı durumda;

- Ön dişler arasında temastan kaçınılmalı,
- Düz (monoplan) oklüzyon varlığında sadece fonksiyon sırasında ön diş temasları uygulanmalı,
- Distale devrilme eksenini implantın anteroposterior uzunluğunu aşmamalıdır (25).

Tam Ark İmplant üstü Sabit Protezlerde Oklüzyon

Tam ark implant üstü sabit protez yapılan çenenin karşısında eğer ki total protez mevcut ise bilateral dengeli oklüzyon esasları uygulanmalıdır. Şayet karşıt arkta doğal dişlerin bulunduğu vakalarda karşılıklı koruyucu oklüzyon önerilmektedir. Bazı yapılan çalışmalarda ise karşıt arkta doğal dişlerin bulunduğu durumda hafif anterior rehberliğin sağlanması gerektiği yönündedir (26). Anatomik kısıtlayıcı faktörler yüzünden implantın kanin bölgesine yerleştirilemediği durumlarda grup fonksiyonu oklüzyon önerilmektedir. Son yapılan çalışmalar ise implant üstü protezler için en uygun oklüzyonun lingualize oklüzyon olduğu yönündedir. Karşılıklı koruyucu oklüzyonun düzenlenmesinin zorluğundan dolayı lingualize oklüzyon güncelde kullanılmaya başlanmıştır. İki oklüzyon çeşidinde birçok esas aynı olmakla beraber lingualize oklüzyon uygulanmasının kolay olmasından kaynaklı avantajlı konuma geçmektedir. Bu oklüzyon çeşidinde alt bukkal tüberküller ile üst palatinal tüberküller arasında temasın olmamasından kaynaklı oklüzal kuvvetler implantın uzun aksına paralel şekilde gelmektedir (27). Alt ve üst dişler arasındaki bu boşluk bir dezavantaj gibi görünse de posterior bölgede olmasından kaynaklı estetik bir problem oluşturmamaktadır (28).

Tam ark sabit implant üstü protezlerin oklüzyonun belirmesinde kuvvetlerin eşit dağılımının sağlanması için güncel olan bilgisayar destekli oklüzal analiz yöntemlerinden (T-scan sistemi) yardım alınabilmektedir (29). Normal klinik belirlemede artikülasyon kâğıdı ile temas noktalarının belirlenmesinde tüm temas noktaları belirlenirken hangi temasın önce oluştuğuna dair bir bilgiye sahip olunmamaktadır. Dijital yöntemler ile hasta ısırma başladığı andan itibaren dişlerde oluşan temaslar kapanış ekranında bir veriye dönüşüp erken temaslar için klinisyene bilgi vermektedir (27,30).

İmplant Üstü All-On-4 Protezlerde Oklüzyon

Tamamen dişsiz, kemik yıkımının ileri derece olduğu hastalarda mevcut kemiğin kullanımını en üst seviyeye çıkarıldığı dört implant yerleştirilerek yapılan protez konseptine all-on-4 protezler denilmiştir. Bu konseptte ön bölgeye yerleştirilen implantlar eksensel olarak yerleştirilip, arka dişsiz sahaya yapılan

implantlar 12 üyeye kadar çıkabilen protezlerin yapılmasına olanak sağlamak için 45° kadar distale açı ile yerleştirilmektedir (31-33). Bu konseptte yapılan implantlarda yüksek sağ kalım oranı olsa dahi aşırı oklüzal yüklerin olduğu durumlarda biyolojik ve mekanik olarak komplikasyonların olduğu bildirilmiştir (34-37). Kim ve arkadaşları all-on-4 protezlerdeki ideal oklüzyon esaslarını araştırdıkları literatür incelemesinde bilateral dengeli, grup fonksiyonlu veya karşılıklı koruyucu oklüzyon tiplerinin seçilebileceği fakat bu konu üzerinde fikir birliğinin olmadığı sonucuna varmışlardır (26,38,39). Tallarico ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada karşıt çenede doğal dişlerin, sabit protezlerin veya tam protezlerin varlığında anterior rehberlik ya da karşılıklı koruyucu oklüzyonun kullanabileceğini göstermişlerdir (36). Türker ve arkadaşları farklı oklüzal düzenlenmelerin (bilateral dengeli, grup fonksiyonlu, karşılıklı koruyucu, lingualize ve monoplan oklüzyon) yapıldığı all-on-4 konsepti ile hazırlanan akrilik protezlerde implant ve kemik üzerinde oluşan stresi sonlu elemanlar analizi ile ölçmüşlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre en düşük stres seviyesi karşılıklı koruyucu oklüzyonda elde edilmiştir (40). Türker ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise abutment, vida ve protezlerde farklı oklüzyon tiplerinin (grup fonksiyonlu, köpek dişleri rehberliğinde ve lingualize oklüzyonlar) sebep olduğu stres seviyesini sonlu elemanlar analizi ile ölçmüşlerdir. Protez ve bileşenlerindeki stres seviyesini azaltmak için grup fonksiyonu oklüzyonu önermişlerdir (41).

SONUÇ

İmplant üstü sabit protezlerde implant ve çevresindeki kemikte oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve uzun dönem başarısını arttırmak adına protezin oklüzyonun doğru düzenlenmesi büyük öneme sahiptir. İmplantoloji için tek bir oklüzyon çeşidinin seçimi mümkün olmamakla beraber, birçok faktör göz önünde bulundurularak vakaya en uygun seçim yapılmalıdır. Oklüzyon seçiminde mevcut verilerinin çoğu klinik uygulamalar için tartışmaya açıktır ve fikir birliğine ulaşılammıştır. Klinik uygulamalar ve hastalarımız için implant üstü sabit protezlerde en uygun oklüzyonun risk faktörleri ile ilişkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Yuan JC, Sukotjo C. Occlusion for implant-supported fixed dental prostheses in partially edentulous patients: a literature review and current concepts. *J Periodontal Implant Sci.* 2013;43:51-57.
2. Türp JC, Greene CS, Strub JR. Dental occlusion: A critical reflection on past, present and future concepts. *J Oral Rehabil* 2008;35:446-53.
3. Carlsson GE, Haraldson T, Mohl ND. The dentition. In: Mohl ND, Zarb GA, Carlsson GE, Rugh JD, editors. *A Textbook of Occlusion*. Chicago: Quintessence; 1988. p. 57-69.
4. Lindh T, Dahlgren S, Gunnarsson K. Tooth-implant supported fixed prostheses: a retrospective multicenter study. *Int J Prosthodontics.* 2001;14(4).
5. Chrcanovic BR, Kisch J, Larsson C. Analysis of technical complications and risk factors for failure of combined tooth-implant-supported fixed dental prostheses. *Clin Implant Dentistry Rel Res.* 2020;22(4):523-32.
6. MD Gross*. Occlusion in implant dentistry. A review of the literature of prosthetic determinants and current concepts. *Australian Dental Journal* 2008; 53:(1 Suppl): S60–S68.
7. Bayındır F, Denizoglu S. Dental implant Protezleri İçin Okluzyon Tipinin Seçimi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 1999;9:87-90.
8. Hingsammer L, Pommer B, Hunger S, Stehrer R, Watzek G, Insua A. Influence of implant length and associated parameters upon biomechanical forces in finite element analyses: a systematic review. *Implant Dentistry.* 2019;28(3):296-305.
9. Rangert BR, Sullivan RM, Jemt TM. Load factor control for implants in the posterior partially edentulous segment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:360-70.
10. Schulte W. Implants and the periodontium. *Int Dent J* 1995;45:16-26.
11. Berzaghi, A., Testori, T., Scaini, R., & Bortolini, S. (2025). Occlusion and Biomechanical Risk Factors in Implant-Supported Full-Arch Fixed Dental Prostheses-Narrative Review. *Journal of personalized medicine*, 15(2), 65.
12. Beyron HL. Characteristics of functionally optimal occlusion and principles of occlusal rehabilitation. *J Am Dent Assoc* 1954;48:648-56.
13. Beyron H. Occlusion: Point of significance in planning restorative procedures. *J Prosthet Dent* 1973;30:641-52.
14. Tangerud T, Carlsson GE. Jaw registration and occlusal morphology. A textbook of fixed prosthodontics. *The Scandinavian Approach*. Stockholm: Gothic 200 p. 209-30.
15. Beyron H. Optimal Occlusion. *Dent Clin North Am* 1969;13:537-54.

16. Ramfjord SP, Ash MM. Occlusion. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1971.
17. Dawson PE. Evaluation, diagnosis and treatment of occlusal problems: A textbook of occlusion. St Louis: CV Mosby Co.; 1989.
18. Sahin S, Cehreli MC, Yalçın E. The influence of functional forces on the biomechanics of implant-supported prostheses--a review. *J Dent.*2002;30:271-282.
19. Acar A, İnan Ö, Oklüzyon İDP. *Cumhuriyet Dent J.* 2001;4:52-56.
20. Yalçın S, Karabuda C, Özdemir T, Sandallı P. Implant Destekli Sabit Protezlerde Oklüzal Tablanın Kuvvet Dağılımı Açısından Değerlendirilmesi. *Oral İmp Der.* 1995;2:29-33. Bölümlü Protezler ÇS. Basımevi. 3rd ed. İstanbul: İstanbul Üniversitesi;1996.
21. Sha R.K, Kumar S, Bhayana R, Shill M, Sharma A.R. Full Mouth Reconstruction- Malo Implant Bridge: A Case Report. *Int. J Sci Res* July 2020; 9(11)1.
22. Sharma A.R, Kumar N, Singh K, Gupta R.K, Sirana P. Occlusal Indicators: It's not always Red and Blue. *J Prostho Dent* 2020; Jul-Dec; 15(2):11-21.
23. Rilo B, da Silva JL, Mora MJ, Santana U. Guidelines for occlusion strategy in implant-borne prostheses. A review. *Int Dent J.* 2008;58:139-145.
24. Weinberg LA. Reduction of implant loading with therapeutic biomechanics. *Implant Dent.* 1998;7:277-285.
25. Ivanhoe JR, Vaught RD. Occlusion in the combination fixed removable prosthodontic patient. *Dent Clin North Am.* 1987;31:305-322.
26. Kim Y, Oh TJ, Misch CE, Wang HL. Occlusal considerations in implant therapy: clinical guidelines with biomechanical rationale. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:26-35.
27. Özkan K, Y. Tam Protezler ve Implant üstü Hareketli Protezler. 1st ed. İstanbul: Vestiyer Yayın Grubu; 2011.
28. Davies SJ, Gray RJ, Young MP. Good occlusal practice in the provision of implant borne prostheses. *Br Dent J.* 2002;192:79-88.
29. Vanlıoğlu B, Özkan Y, Kulak-Özkan Y, Oklüzyon İDR. Atatürk Üniv diş Hek Fak. 2011;4:57-64.
30. Chapman RJ. Principles of occlusion for implant prostheses: guidelines for position, timing, and force of occlusal contacts. *Quintessence Int.*1989;20:473-480.
31. Soto-Penaloza D, Zaragoza-Alonso R, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M. The all-on-four treatment concept: systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2017;9:e474-e488.

32. Maló P, Rangert B, Nobre M. 'All-on-Four' immediate-function concept with Branemark System implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003;5(Suppl 1): 2-9.
33. Maló P, Friberg B, Polizzi G, Gualini F, Vighagen T, Rangert B. Immediate and early function of Branemark System implants placed in the esthetic zone: a 1-year prospective clinical multicenter study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003;5(Suppl 1):37-46.
34. Maló P, Nobre Md, Lopes A. The rehabilitation of completely edentulous maxillae with different degrees of resorption with four or more immediately loaded implants: a 5-year retrospective study and a new classification. *Eur J Oral Implantol*. 2011;4:227-243.
35. Malo P, de Araújo Nobre M, Lopes A, Moss SM, Molina GJ. A longitudinal study of the survival of All-on-4 implants in the mandible with up to 10 years of follow-up. *J Am Dent Assoc*. 2011;142:310-320.
36. Tallarico M, Canullo L, Pisano M, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M, Meloni SM. An up to 7-year retrospective analysis of biologic and technical complication with the All-on-4 concept. *J Oral Implantol*. 2016;42:265-271.
37. Maló P, de Araújo Nobre M, Lopes A, Francischone C, Rigolizzo M. 'All-on-4' immediate-function concept for completely edentulous maxillae: a clinical report on the medium (3 years) and long-term (5 years) outcomes. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(Suppl 1):e139-e150.
38. Koyano K, Esaki D. Occlusion on oral implants: current clinical guidelines. *J Oral Rehabil*. 2015;42:153-161.
39. Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M, Zaragoza-Alonso R, Soto-Penaloza D, On Behalf Of The Ticare Consensus M. Consensus statements and clinical recommendations on treatment indications, surgical procedures, prosthetic protocols and complications following All-On-4 standard treatment. 9th Mozo-Grau Ticare Conference in Quintanilla, Spain. *J Clin Exp Dent*. 2017;9:e712-e715.
40. Türker N, Büyükkaplan US, Sadowsky SJ, Özarslan MM. Finite element stress analysis of applied forces to implants and supporting tissues using the "all-on-four" concept with different occlusal schemes. *J Prosthodont*. 2019;28:185-194.
41. Türker N, Tercanlı Alkış H, Sadowsky SJ, Büyükkaplan UŞ. Effects of occlusal scheme on All-on-Four abutments, screws and prostheses: A three-dimensional finite element study. *J Oral Implantol*. 2020. doi:10.1563/aaaid-joi-D-19-00334.

16. Bölüm

Restoratif Diş Hekimliğinde Kavite Dezenfeksiyonu: Güncel Yaklaşımlar

Zeynep BİÇER¹

Diş çürüğü, dünya çapında oldukça yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Çoğunlukla çocuklarda görülen bir hastalık olarak kabul edilse de aslında yetişkinlerde de azımsanmayacak ölçüde görülmeye devam eder. (Pitts et al., 2017)

Diş çürüğü; diş yapısı, biyofilm, genetik faktörler, tükürük, şekerli gıda tüketimi gibi faktörlerin birbiriyle etkileşiminden kaynaklanan çok faktörlü ve dinamik bir sürece sahip patolojik bir durumdur. Bu dinamik süreçteki remineralizasyon ve demineralizasyon döngülerindeki değişimlerin demineralizasyon yönüne kaymasıyla diş çürüğü meydana gelir. (Pitts et al., 2017)

Çürük dişin kavite preparasyonu sırasında, bakteri içermeyen, enfekte olmamış dentin tabakasının bırakılması; enfekte, yumuşak ve denatüre dentin tabakasının kaldırılması tavsiye edilen güncel yaklaşımdır. Fakat çürük dokunun tamamen temizlendiği düşülen dişlerde bile mine-dentin sınırında ya da smear tabakasında mikroorganizmalar kalabilmektedir. Bunun yanı sıra çürük doku temizlenirken dentin tübüllerine istenilmeden itilen mikroorganizmalar orada uzun süre canlılığını devam ettirebilmektedir. (Alp, 2024; Coelho et al., 2021) Yapılan bir çalışmada restore edilmiş bir kavitede mikroorganizmaların 139 gün boyunca yaşamlarını devam ettirebildiği gösterilmiştir. (Dalkilic, Arisu, Kivanc, Uctasli, & Omurlu, 2012) Bu mikroorganizmalar sekonder çürüklere, pulpaya ulaşan toksinleri ile pulpal inflamasyona ve post operatif hassasiyete sebep olabilir. Bu durum yapılan restorasyonun başarısızlığı olarak gösterilmektedir. Restorasyonlardaki bu başarısızlığa sebep olan mikroorganizmaları azaltmak ya da ortadan kaldırmak için de kavite dezenfektanları tavsiye edilmektedir. (Dalkilic et al., 2012; Hiraishi, Yiu, King, & Tay, 2009)

Preparasyon sonrasında kavitedeki mikroorganizma sayısı azaltmak ya da ortadan kaldırmanın yanı sıra adeziv sistemlerin etkinliğini azaltmaması kavite

¹ Araştırma Görevlisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-3096-7293

dezenfektanlarından beklenen bir özelliktir. Bu yüzden günümüzde kavite dezenfektanları ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir.

Klorheksidin, sodyum hipoklorit en sık tercih edilen dezenfektanlar arasındadır. (Coelho et al., 2021; Suma, Shashibhushan, & Reddy, 2017)

Klorheksidin

1970'lerden beri oral antimikrobiyal olarak kullanılan klorheksidin günümüzde de en yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlardandır. Hem gram pozitif (özellikle *S. mutans*) hem de gram negatif bakterilere karşı yüksek bir etki potansiyeline sahiptir. Özellikle *S. mutans*'ın büyümesini baskıladığı gösteren çalışmalar mevcuttur. Konsantrasyon seviyesine göre etkisi değişen klorheksidin yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterirken, düşük konsantrasyonlarda da bakteriostatik etki göstermektedir. (Horner, Mawer, & Wilcox, 2012; Varoni, Tarce, Lodi, & Carrassi, 2012) pH 7-8 olduğunda maksimum etki gösterirken pH 5.2'nin altına düştüğünde etkisi önemli oranda azalmaktadır. (Karpiński & Szkaradkiewicz, 2015)

Diş dokuları açısından bakıldığında ise %2'lik sulu çözelti formundaki klorheksidin diglukonat, pulpa için hem biyouyumlu hem de non-toksik bir ajan olarak kabul görmektedir. (Athanassiadis, Abbott, & Walsh, 2007) Yapılan bir çalışma, pulpa ekspozunun hemen ardından %2'lik klorheksidinin 60 sn boyunca uygulanmasının hem kanama kontrolünün sağlanmasında hem de dentin köprüsünün oluşumunda etkili bir ajan olduğunu göstermiştir. (Pameijer & Stanley, 1998)

Literatürde klorheksidinin restoratif işlemler üzerindeki etkisi, kullanılan klorheksidin formu ve konsantrasyonuna, adeziv sistemin türüne ve yaşlandırma sürecine bağlı olarak farklılık göstermektedir. (Bin-Shuwaish, 2017) Klorheksidinin dentindeki matriks metalloproteinazları inhibe ederek dentin-rezin bağını koruduğu ve bu bağın ömrünü uzattığı bildirilmiştir. (Almahdy et al., 2012; Mazzoni et al., 2015) Bunun aksine %2'lik klorheksidin solüsyonun self etch adeziv sistemleri ve simanlarla ilişkili bağlanma dayanımını olumsuz etkilediğine dair çalışmalar da mevcuttur. Bu durum klorheksidin bağlanmasından etkilenen 10-MDP monomerinin varlığı ve klorheksidin solüsyonundan kalan nem ile açıklanmıştır. Kalan nem yüzeyi kirleterek self etch adezivin dentini örtüleme yeteneğini olumsuz yönde etkilemiştir. (Shafiei & Memarpour, 2012; Singla, Aggarwal, & Kumar, 2011) Buna karşılık farklı bir çalışmada %2'lik klorheksidin uygulamasından sonra kavite duvarlarının yıkanması, self etch adeziv sistemlerde bağlanma başarısını arttıran bir öneri olarak sunulmuştur. (Cha & Shin, 2016)

Restorasyonlarda başarısızlığın önemli bir sebebi olan mikrosızıntı açısından bakıldığında ise kavite dezenfektanı olan klorheksidin kullanılmasının mikrosızıntıyı arttırdığını (Loguercio et al., 2016; Memarpour, Shafiei, & Moradian, 2014; Singla et al., 2011) ya da değiştirmedğini (Meiers & Kresin, 1996) gösteren farklı çalışmalar literatürde mevcuttur.

Amalgam restorasyonlarıyla yapılan çalışmalarda ise kavite dezenfektanı olarak %2'lik klorheksidin kullanımının mikrosızıntıyı ve post operatif hassasiyeti azalttığını bildirilmiştir. (Al-Omari, Al-Omari, & Omar, 2006; Piva, Martos, & Demarco, 2001)

Klorheksidinin yan etkilerine bakıldığında yüksek konsantrasyonlarda (%18) kullanımı dokular açısından toksittir. Alerjisi nadir olarak görülse de dişeti inflamasyonuna ya da dişlerde renklenmeye sebep olabilir. Fakat bu yan etki daha çok gargara formunda kullanıldığında görülmektedir. (Lacerda-Santos et al., 2016; Mohammadi & Abbott, 2009)

Sodyum Hipoklorit

Antibakteriyal özelliği ile bilenen sodyum hipoklorid (NaOCl) geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. İlk kez 1920'lerde endodonti alanında kullanılmaya başlayan NaOCl nekrotik dokular için son derece etkili organik bir doku çözücüdür. (Alp, 2024; Spencer, Ike, & Brennan, 2007)

Yapılan bir çalışmada %5.25'lik NaOCl solüsyonun 15 sn uygulamasıyla *S. aureus*, *C. albicans*, *P. endodontalis*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia*'yı inhibe ettiği bildirilmiştir. (Bin-Shuwaish, 2017)

Literatürde NaOCl'in pulpa inflamasyonunu arttırdığı için kavite dezenfektanı olarak kullanılmasını önerilmediği çalışmaların (Hilton, 2009; Pascon, Kantovitz, Sacramento, Nobre-dos-Santos, & Puppini-Rontani, 2009) aksine pulpa ile biyouyumlu olduğu, derin pulpa dokularını etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. (Akçay, Sari, Duruturk, & Gunhan, 2015; Cox, Hafez, Akimoto, Otsuki, & Mills, 1999)

NaOCl'in kavite dezenfektanı olarak kullanılmasının bağ dayanımı ve mikrosızıntıyı olumsuz etkilediği (Bhandary, Reddy, Mahesh, Pramod, & Shetty, 2013; Sanae Shinohara, Bedran-de-Castro, Amaral, & Pimenta, 2004) ya da bağlanma üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığına (Potter, Zhu, McAlister, & Jones, 2013; Saboia, Almeida, Ritter, Swift Jr, & Pimenta, 2006) dair çelişkili literatür bilgisi yer almaktadır. Literatürdeki ortak kanı ise klorheksidinde de olduğu gibi kullanılan adeziv sisteminin, bağlanma dayanımını etkilediği yönündedir. (Ercan et al., 2009) Yapılan in vivo pilot bir çalışmada, asitle pürüzlendirme işleminden sonra %10'luk NaOCl kullanılmasının 2 yıllık takip sonunda kompozit restorasyonların klinik performanslarını önemli ölçüde

etkilemediği gösterilmiştir. (Saboia et al., 2006) Yapılan farklı bir çalışmada ise adeziv uygulaması öncesi kavite dezenfektanı olarak NaOCl kullanılması mikrosızıntıyı arttırdığı sonucuna varılmıştır. (Sanae Shinohara et al., 2004) Farklı bir çalışmada ise NaOCl'in dentin içindeki kollajeni yok ederek hibrit tabakası oluşumunu engellediği öne sürülmüştür. (Abuhaimed & Abou Neel, 2017) NaOCl'in kullanımının ardından yıkama işlemi yapıp yapılmamasının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise dezenfektan sonrası yıkama işleminin bir daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir. (Cha & Shin, 2016)

Corsodyl jel, Certivec jel ve Consepsis klinik kullanımda tercih edilen ticari örneklerdir. (Alp, 2024)

Benzalkonyum Klorür

Geniş antimikrobiyal etkiye sahip, deterjan kökenli bir dezenfektandır. *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. aureus* gibi mikroorganizmalara karşı güçlü bir etkisi olsa da klorheksidine kıyasla bu etki düşük seviyededir. (Merchel Piovesan Pereira & Tagkopoulos, 2019; Turkun, Ozata, Uzer, & Ates, 2005)

Kavite dezenfektanı olarak kullanıldığında pulpal dokular için biyouyumlu olduğu bildirilmiştir. (Shafiei & Memarpour, 2012) Klorheksidine benzer şekilde etki gösterir. Dentin-adeziv bağlantısına zarar vermeden MMP inhibisyonunu gerçekleştirir. Total etch adeziv sistemlerinin kullanıldığı bir çalışmada kavite dezenfektanı olarak kullanılan benzalkonyum klorürün bağlanma dayanımını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. (Sabatini & Patel, 2013) Self etch adeziv sistemlerinin kullanıldığı bir çalışmada ise mikrosızıntıyı önemli ölçüde etkilemediği sonucuna varılmıştır. (Türkün, Türkün, & Kalender, 2004) Yüksek konsantrasyonlarda kullanımı ise alerjik reaksiyonlara ve ölümle sonuçlanabilecek ciddi toksik etkilere (%10 ve üzeri) sebep olabilir. (Hitosugi, Maruyama, & Takatsu, 1998)

Tubulicid Red ve Tubulicid Plus klinik kullanımda tercih edilen ticari örneklerdendir. (Hacıoğulları, Ulusoy, & Cengiz, 2016)

İyot Bazlı Dezenfektanlar

Moleküler yapıdaki iyot antibakteriyal etkiye sahipken, sulu çözeltileri geniş mikrobiyal etkiye sahip kararsız çözeltilerdir. *S. mutans*, *S. aureus*, *L. acidophilus*' a karşı etkilidir. Dental prosedürlerde potasyum iyodür (12-KI), potasyum iyodür/bakır sülfat (12-KI/CuSO₄), povidon iyodür (PVP-I), iyot açığa çıkaran/dezenfeksiyon çözeltisi (12DDS) şeklinde farklı çözeltiler kullanılmaktadır. (Athanassiadis et al., 2007; Bin-Shuwaish, 2017)

İyot dezenfektanları bakteriler üzerinde bakterisidal etkilidir. Erken çocukluk çağı çürükleri olan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada %10 PVP-I'in 12

aylık takip sonucunda S.mutans seviyesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. (Simratvir, Singh, Chopra, & Thomas, 2010)

İyot bazlı dezenfektanların kavite dezenfektanı olarak kullanıldığında tedavinin başarısı ile ilgili sınırlı sayıda literatür bilgisi yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada %2'lik I2DDS'in etanol ve su bazlı adeziv sistemlerin bağlanma dayanımını önemli ölçüde azalttığı, aseton bazlı bir adeziv sisteminin ise bağlanma dayanımını etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır. (Silva et al., 2006) Yine farklı bir çalışmada rezin modifiye cam iyonomer simanların dentine bağlanmasını önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır. (Cunningham & Meiers, 1997) Sonuç olarak iyot bazlı dezenfektanların etkisi de kullanılan materyale göre değişmektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları iyodun bir yan etkisiyken, iyot kullanımının kontrendike olduğu durumlar gebelik ve tiroid patolojisi varlığıdır. (Twetman, 2004)

Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2), kolaylıkla kendinden daha kararlı moleküller olan H_2O ve O_2 moleküllerine ayrışarak antiseptik özellik göstermektedir. Oluşan oksijen radikalleri özellikle gram (+) bakterilere ve diğer mikroorganizmalara karşı antibakteriyal etkinlik göstermektedir. Çürük temizliğinden sonra kavite duvarlarına %2-3'lük H_2O_2 uygulamasının hem köpürme etkisiyle kaviteyi temizlediği hem de antibakteriyal etki sağladığı bildirilmiştir. (Alp, 2024; Dinç, 2012)

Lazerler

Farklı dalga boylarında ışın yayan cihazlar, 1960'larda dental uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. İntraoral olarak ilk kullanılan CO_2 lazerlerken, Nd:YAG lazerler dental uygulamalar için ilk tasarlanandır. Lazer cihazlarının kullanıldığı bu uygulamalara diş beyazlatma, dezenfeksiyon, polimerizasyon, sert ve yumuşak doku üzerine girişimsel işlemler (kavite preparasyonu, çürük temizleme, küretaj vb.) örnek verilebilir. CO_2 lazerler, Nd:YAG lazerler, Er:YAG lazerler ve Er,Cr:YSGG dental uygulamalarda kullanılan lazer türlerindendir. Lazer uygulamaları sırasında sıcaklık, emilen enerji miktarı, dalga boyu, süre gibi faktörler pulpa ve çevre yumuşak dokular için zararlı olabilmektedir. Er:YAG lazer kullanılırken su soğutması altında çalışılması bu zararları azaltmak için bir örnektir. (Alp, 2024; Bin-Shuwaish, 2017)

Kavite preparasyonu sırasında lazer kullanılması çürüğü temizlemenin yanı sıra kalan bakteri hücreleri üzerinde termal bir etki oluşturarak hücrelerin

büyümesini durdurur ve sonunda da lizise neden olarak bakterileri yok eder. (Bin-Shuwaish, 2017)

Yapılan bir in vivo çalışmada çocuk hastalara farklı kavite dezenfektanları uygulanmış ve diyet lazer grubunda klorheksidine benzer şekilde S. mutans ve Lactobacilli seviyelerinde azalma gözlenmiştir. (Oznurhan, Ozturk, & Ekei, 2015) Yapılan farklı çalışmalarda lazer kullanımının bağlanma dayanımını arttığı gösterilmiştir. (Çelik, Özel, Bağış, & Erkut, 2010; Oznurhan et al., 2015)

Olumlu özelliklerinin yanı sıra pahalı olması, donanımlı bir ekip gerektirmesi lazerlerin dezavantajları olarak görülebilir.

Fotoaktif Dezenfeksiyon (PAD)

Genellikle 630-700 nm dalga boyundaki kırmızı bir ışığın (en yaygın kullanılan diyet lazer), ışığa duyarlı bir bileşiği aktive etmesiyle ortaya çıkan serbest radikallerin, bakteriler üzerindeki etkisine dayanan bir yöntemdir. Düşük güçlü lazerler tek başlarına kullanıldıklarında antibakteriyal bir etki göstermezken tolonyum klorür gibi bazı kimyasal boyalarla kullanıldıklarında bakterileri yok etmede başarılı olurlar.(Hacıoğulları et al., 2016)

Ozon

Güçlü bir oksitleyici olan ozon, bakteri yok ederek etkili bir antibakteriyal etki göstermektedir. İlk olarak 1950 yılında Almanya’da dental uygulamalar sırasında ozonlu su kullanılmıştır.(Naik, Rajeshwari, Kohli, Zohabhasan, & Bhatia, 2016)

Literatürde 10-60 sn arasında farklı sürelerde ozon uygulamasının oral mikroorganizmaları (özellikle S. mutans) azaltmada hatta tamamen yok etmede etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (Baysan & Lynch, 2004; Fagrell, Dietz, Lingström, Steiniger, & Norén, 2008)

Pit ve fissür örtücülerin uygulanmasından önce ozon uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalar mine-restorasyon bağlanma dayanımı ve mikrosızıntı konusunda olumsuz bir artış bildirmemiştir. (Dukić, Lulić Dukić, & Milardović, 2009; Marchesi et al., 2012) Hatta bazı çalışmalar mikrosızıntının önemli ölçüde azaldığı ve bağlanma dayanımının da arttığı sonucuna varmıştır. (Al Shamsi, Cunningham, Lamey, & Lynch, 2008; Cehreli, Yalcinkaya, Guven-Polat, & Çehreli, 2010) Dentin üzerine yapılan çalışmaların çoğunda bağlanma dayanımı üzerinde ozon uygulamasının herhangi bir etkinliği olmadığı bildirilmiştir. (Arslan et al., 2011; Kapdan & Öztaş, 2015) Bunun yanı sıra farklı bir çalışmada klorheksidin, benzalkonyum, sodyum hipoklorid, diyet lazer ve ozonun kavite dezenfektanı olarak etkinlikleri karşılaştırılmış, sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı farklar çıkmamasına rağmen en az mikrosızıntı ozon uygulanan grupta

görülmüştür. (Rodrigues, Souza, Soares, Lopes, & Estrela, 2011) Farklı bir çalışmada ise asitle pürüzlendirme işleminden önce ozon uygulaması yapılan grupta, asitle pürüzlendirme sonrası ozon uygulaması yapılan grup ve ozon uygulaması yapılmayan gruba göre daha az dentin-kompozit bağlanma dayanımı sonuçları elde edilmiştir. (Güneş et al., 2014)

Lazer uygulamaları gibi ozon uygulamaları da maliyetli ve dikkatle kullanılması gereken uygulamalardır.

Doğal Dezenfektanlar

Son yıllarda çoğu alanda olduğu gibi dental uygulamalarda da doğal tedavi beklentisiyle birlikte farklı materyaller gündeme gelmiştir.

Propolis de kavite dezenfektanı olarak kullanılan, oral patojenlere karşı etkinliği kanıtlanmış arı ürünleri içeren doğal bir reçinedir. Yapılan bir çalışmada klorheksidin ve propolisin Streptokoklara karşı aynı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. (Akca et al., 2016) Kavite dezenfektanı olarak asitle pürüzlendirme işleminden sonra propolis özütlerinin kullanıldığı bir çalışmada bağlanma dayanımının etkilenmediği sonucuna ulaşılırken 6 aylık bir yaşlandırmanın ardından bağlanma dayanımında azalmanın olduğu sonucuna varılmıştır. (Perote, Kamozaqi, Gutierrez, Tay, & Pucci, 2015) . Yapılan farklı bir çalışmada total etch adeziv sistemi kullanıldığında %30'luk propolis çözeltisi diğer gruplarla benzer sonuçlar verirken, self etch adeziv sistemi kullanıldığında daha fazla mikrosızıntı varlığı görülmüştür. (Arslan et al., 2012)

Salvadora persica, misvak olarak bilinen antibakteriyal etkiye sahip doğal bir maddedir. Literatürde dentine uygulanan S. persica özlerinin smear tabakasını temizlediği, yüksek konsantrasyonlarda ise pulpaya sitotoksik etkisinin olabileceği bildirilmiştir. (Balto, Ghandourah, & Al-Sulaiman, 2012; Sadat Tabatabaei, Moezizadeh, & Javand, 2015) Yapılan bir çalışmada 1mg/mL S. persica etanol ekstresi, %0.2 klorheksidin ve %1.3 NaOCl ile süt dişlerinde kavite dezenfektanı olarak kullanılıp kompozit restorasyonların mikrosızıntısı açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilememiş. (Salama, Balto, Al-Yahya, & Al-Mofareh, 2015)

Morinda citrifolia, özünün oral patojenlere karşı etkinliğinin kanıtlandığı terapötik bir bitkidir. Literatürde antimikrobiyal aktivitesinin %2'lik klorheksidinden düşük fakat propolise eşit olduğu gösterilmiştir. (Kandaswamy, Venkateshbabu, Gogulnath, & Kindo, 2010) NaOCl'ye Morinda citrifolia özü eklenerek self etch adeziv sistemlerle ilgili yapılan bir çalışmada ise Morinda citrifolia özü eklenen grupta eklenmeyen gruba göre bağlanma dayanımı daha yüksek bulunmuştur. (Dikmen et al., 2015)

Bahsedilen doğal dezenfektanların yanı sıra aleo vera bitkisinin de anti-inflamatuar ve antibakteriyal etkileri yapılan çalışmalarla bildirilmiş ve aleo vera jelinin de antiseptik olarak diş çürüğü tedavisinde kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Forever Bright ise klinik koşullarda kullanılabilecek aleo vera jeline bir örnektir. (Fani & Kohanteb, 2012; Hacıoğulları et al., 2016)

Antibakteriyal Dentin Adezivleri

Uzun süren çalışmalar sonucunda 1994 yılında antibakteriyal bir bileşen açığa çıkarmadan antibakteriyal etki gösteren 12-MDPB monomeri geliştirilmiştir. Bu monomer polimerizasyon öncesinde kavitedeki bakterileri etkisiz hale getirirken polimerizasyon sonrası daha stabil hale geçer ve bakteri kolonizasyonunu önler. Böylelikle sekonder çürük oluşma riski azalmaktadır. Clearfil Protect Bond (Kuraray Medikal, Tokyo, Japonya) bu materyallere bir örnek olarak verilebilir. (Eliguzeloğlu, 2009; Imazato, 2009) Adezivlerin antibakteriyal etkinliklerini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Adezivlere kuaterner amonyum metakriloksi silan eklenmesiyle, beklenen antibakteriyal etkinliğe ulaşılmasının yanı sıra bağlanma dayanımının da olumsuz etkilenmediği görülmüştür. (Gou et al., 2018) Yine aynı şekilde adezivlere Nisin adı verilen bir peptit yapının eklenmesiyle bağlanma dayanımında olumsuz bir etkinlik gözlenmeden antibakteriyal etki elde edilmiştir. (Zhao, Qu, Liu, Mai, & Gu, 2020)

5 farklı kavite dezenfektanın (Consepsis, Tubulucid Red, Clearfil Protect Bond, NaOCl, hidrojen peroksit) *C. albicans*, *S. mutans* ve *L. acidophilus* bakterileri üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, dezenfektanların mikroorganizma türüne göre farklı etkinlikler gösterdiği sonucuna varılmıştır. Clearfill Protect Bond'un *C. albicans* üzerinde en az, diğer iki bakteri üzerinde de en yüksek etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. (Alp, 2024)

Sonuç

Restoratif diş hekimliğinde çürük dokunun uzaklaştırılması sırasında kavite içerisinde kalan bakteri varlığı sekonder çürük, pulpal inflamasyon ya da post operatif hassasiyet gibi durumlar açısından oldukça büyük önem taşımaktadır. Antibakteriyal solüsyonlar, jeller ya da farklı yöntemler ile kavite dezenfeksiyonun sağlanması kalan bakterileri yok etme açısından olumlu sonuçlar verse de dentin-restorasyon bağlantısını olumsuz etkileyebilmektedir. Klorheksidin hala en güvenilir ve etkili kavite dezenfektanı olarak kullanılabilecek bir üründür. Sodyum hipokloridin daimi dişlerde kavite dezenfektanı olarak kullanılması hala tartışmalıdır. Lazerlerin kavite

dezenfektan olarak kullanılması konusunda ise bir fikir birliği bulunmamaktadır. Lazerlerin kullanımı sırasında oluşan aşırı ısınma, pulpal yaralanmalara, hidroksiapatit değişikliklerine, dentinin dehidratasyonuna sebep olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Ozon ise bir umut vadeden sonuçlar göstermektedir. Doğal dezenfektanların kullanımına dair alışmalar ise geliştirilmelidir. (Alp, 2024; Bin-Shuwaish, 2017; Coelho et al., 2021)

Kaynakça

- Abuhaimed, T. S., & Abou Neel, E. A. (2017). Sodium hypochlorite irrigation and its effect on bond strength to dentin. *BioMed research international*, 2017(1), 1930360.
- Akca, A. E., Akca, G., Topçu, F. T., Macit, E., Pıkdöken, L., & Özgen, I. Ş. (2016). The comparative evaluation of the antimicrobial effect of propolis with chlorhexidine against oral pathogens: An in vitro study. *BioMed research international*, 2016(1), 3627463.
- Akcay, M., Sari, S., Duruturk, L., & Gunhan, O. (2015). Effects of sodium hypochlorite as disinfectant material previous to pulpotomies in primary teeth. *Clinical oral investigations*, 19(4), 803-811.
- Al Shamsi, A. H., Cunningham, J. L., Lamey, P.-J., & Lynch, E. (2008). The effects of ozone gas application on shear bond strength of orthodontic brackets to enamel. *American Journal of Dentistry*, 21(1), 35-38.
- Al-Omari, W. M., Al-Omari, Q. D., & Omar, R. (2006). Effect of cavity disinfection on postoperative sensitivity associated with amalgam restorations. *Operative dentistry*, 31(2), 165-170.
- Almahdy, A., Koller, G., Sauro, S., Bartsch, J., Sherriff, M., Watson, T., & Banerjee, A. (2012). Effects of MMP inhibitors incorporated within dental adhesives. *Journal of dental research*, 91(6), 605-611.
- Alp, Ş. (2024). Novel Cavity Disinfectants and Their Effects: A Review. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 10(3).
- Arslan, S., YAZICI, A., Gorucu, J., Ertan, A., Pala, K., Üstün, Y., . . . Antonson, D. (2011). Effects of different cavity disinfectants on shear bond strength of a silorane-based resin composite. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 12(4).
- Arslan, S., Yazici, A. R., Görücü, J., Pala, K., Antonson, D. E., Antonson, S. A., & Silici, S. (2012). Comparison of the effects of Er, Cr: YSGG laser and different cavity disinfection agents on microleakage of current adhesives. *Lasers in medical science*, 27(4), 805-811.
- Athanassiadis, B., Abbott, P., & Walsh, L. J. (2007). The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Australian dental journal*, 52, S64-S82.
- Balto, H., Ghandourah, B., & Al-Sulaiman, H. (2012). The efficacy of *Salvadora persica* extract in the elimination of the intracanal smear layer: A SEM study. *The Saudi dental journal*, 24(2), 71-77.
- Baysan, A., & Lynch, E. (2004). Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *American Journal of Dentistry*, 17(1), 56-60.
- Bhandary, S., Reddy, M. S. C., Mahesh, M., Pramod, J., & Shetty, A. (2013). Evaluation of effect of different cavity disinfectants on shear bond strength of composite resin to dentin using two-step self-etch and one-step self-etch bonding systems: a comparative in vitro study. *The journal of contemporary dental practice*, 14(2), 275-280.

- Bin-Shuwaish, M. S. (2017). Effects and effectiveness of cavity disinfectants in operative dentistry: a literature review. *The journal of contemporary dental practice*, 17(10), 867-879.
- Cehreli, S. B., Yalcinkaya, Z., Guven-Polat, G., & Çehreli, Z. C. (2010). Effect of ozone pretreatment on the microleakage of pit and fissure sealants. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 35(2), 187-190.
- Cha, H.-S., & Shin, D.-H. (2016). Antibacterial capacity of cavity disinfectants against *Streptococcus mutans* and their effects on shear bond strength of a self-etch adhesive. *Dental materials journal*, 35(1), 147-152.
- Coelho, A., Amaro, I., Apolônio, A., Paula, A., Saraiva, J., Ferreira, M. M., . . . Carrilho, E. (2021). Effect of Cavity Disinfectants on Adhesion to Primary Teeth—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4398. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4398>
- Cox, C., Hafez, A., Akimoto, N., Otsuki, M., & Mills, J. (1999). Biological basis for clinical success: pulp protection and the tooth-restoration interface. *Practical periodontics and aesthetic dentistry: PPAD*, 11(7), 819-827.
- Cunningham, M. P., & Meiers, J. C. (1997). The effect of dentin disinfectants on shear bond strength of resin-modified glass-ionomer materials. *Quintessence International*, 28(8).
- Çelik, Ç., Özel, Y., Bağış, B., & Erkut, S. (2010). Effect of laser irradiation and cavity disinfectant application on the microtensile bond strength of different adhesive systems. *Photomedicine and laser surgery*, 28(2), 267-272.
- Dalkilic, E. E., Arisu, H. D., Kivanc, B. H., Uctasli, M. B., & Omurlu, H. (2012). Effect of different disinfectant methods on the initial microtensile bond strength of a self-etch adhesive to dentin. *Lasers in medical science*, 27(4), 819-825.
- Dikmen, B., Gurbuz, O., Ozsoy, A., Eren, M. M., Cilingir, A., & Yucel, T. (2015). Effect of different antioxidants on the microtensile bond strength of an adhesive system to sodium hypochlorite-treated dentin. *Journal of Adhesive Dentistry*, 17(6).
- Dinç, A. G. D. G. (2012). Kavite dezenfektanlarının antibakteriyel özellikleri, bağlanma dayanımı ve mikrosızıntı üzerine etkileri (derleme). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2012(Supplement 6).
- Dukić, W., Lulić Dukić, O., & Milardović, S. (2009). The influence of Healozone on microleakage and fissure penetration of different sealing materials. *Collegium antropologicum*, 33(1), 157-162.
- ELİGUZELOĞLU, E. (2009). Son Donem Geliştirilen Adeziv Sistemler. *Öndokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 10(1), 22-29.
- Ercan, E., Erdemir, A., Zorba, Y. O., Eldeniz, A. U., Dalli, M., Ince, B., & Kalaycioglu, B. (2009). Effect of different cavity disinfectants on shear bond strength of composite resin to dentin. *Journal of Adhesive Dentistry*, 11(5).

- Fagrell, T. G., Dietz, W., Lingström, P., Steiniger, F., & Norén, J. G. (2008). Effect of ozone treatment on different cariogenic microorganisms in vitro. *Swed Dent J*, 32(3), 139-147.
- Fani, M., & Kohanteb, J. (2012). Inhibitory activity of Aloe vera gel on some clinically isolated cariogenic and periodontopathic bacteria. *Journal of oral science*, 54(1), 15-21.
- Gou, Y.-P., Meghil, M. M., Pucci, C. R., Breschi, L., Pashley, D. H., Cutler, C. W., . . . Tay, F. R. (2018). Optimizing resin-dentin bond stability using a bioactive adhesive with concomitant antibacterial properties and anti-proteolytic activities. *Acta biomaterialia*, 75, 171-182.
- Güneş, Ş., Bahsi, E., İnce, B., Çolak, H., Dalli, M., Yavuz, İ., . . . Cangül, S. (2014). Comparative evaluation of the effects of ozone, diode laser, and traditional cavity disinfectants on microleakage. *Ozone: Science & Engineering*, 36(2), 206-211.
- Hacıoğulları, İ., Ulusoy, N., & Cengiz, E. (2016). Derin dentin çürüklerinin tedavisinde alternatif yeni yöntemler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 120-136.
- Hilton, T. J. (2009). Keys to clinical success with pulp capping: a review of the literature. *Operative dentistry*, 34(5), 615-625.
- Hiraishi, N., Yiu, C., King, N., & Tay, F. (2009). Effect of 2% chlorhexidine on dentin microtensile bond strengths and nanoleakage of luting cements. *Journal of dentistry*, 37(6), 440-448.
- Hitosugi, M., Maruyama, K., & Takatsu, A. (1998). A case of fatal benzalkonium chloride poisoning. *International journal of legal medicine*, 111(5), 265-266.
- Horner, C., Mawer, D., & Wilcox, M. (2012). Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2547-2559.
- Imazato, S. (2009). Bio-active restorative materials with antibacterial effects: new dimension of innovation in restorative dentistry. *Dental materials journal*, 28(1), 11-19.
- Kandaswamy, D., Venkateshbabu, N., Gogulnath, D., & Kindo, A. (2010). Dentinal tubule disinfection with 2% chlorhexidine gel, propolis, morinda citrifolia juice, 2% povidone iodine, and calcium hydroxide. *International endodontic journal*, 43(5), 419-423.
- Kapdan, A., & Öztaş, N. (2015). Effects of chlorhexidine and gaseous ozone on microleakage and on the bond strength of dentin bonding agents with compomer restoration on primary teeth. *Journal of dental sciences*, 10(1), 46-54.
- Karpiński, T., & Szkaradkiewicz, A. (2015). Chlorhexidine–pharmaco-biological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(7), 1321-1326.
- Lacerda-Santos, R., de Moraes Sampaio, G. A., de Fátima Liberato de Moura, M., de Carvalho, F. G., Dos Santos, A., Melo Pithon, M., & Muniz Alves, P. (2016). Effect of Different Concentrations of Chlorhexidine in Glass-

- ionomer Cements on In Vivo Biocompatibility. *Journal of Adhesive Dentistry*, 18(4).
- Loguercio, A., Stanislawczuk, R., Malaquias, P., Gutierrez, M., Bauer, J., & Reis, A. (2016). Effect of minocycline on the durability of dentin bonding produced with etch-and-rinse adhesives. *Operative dentistry*, 41(5), 511-519.
- Marchesi, G., Petris, L. C., Navarra, C. O., Locatelli, R., Di Lenarda, R., Breschi, L., & Cadenaro, M. (2012). Effect of ozone application on the immediate shear bond strength and microleakage of dental sealants. *Pediatric dentistry*, 34(4), 284-288.
- Mazzoni, A., Tjäderhane, L., Checchi, V., Di Lenarda, R., Salo, T., Tay, F., . . . Breschi, L. (2015). Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. *Journal of dental research*, 94(2), 241-251.
- Meiers, J., & Kresin, J. (1996). Cavity disinfectants and dentin bonding. *Operative dentistry*, 21, 153-159.
- Memarpour, M., Shafiei, F., & Moradian, M. (2014). Effects of disinfectant agents on microleakage in primary tooth-colored restorations: an in vitro study. *Journal of dentistry for children*, 81(2), 56-62.
- Merchel Piovesan Pereira, B., & Tagkopoulos, I. (2019). Benzalkonium chlorides: uses, regulatory status, and microbial resistance. *Applied and environmental microbiology*, 85(13), e00377-00319.
- Mohammadi, Z., & Abbott, P. (2009). The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *International endodontic journal*, 42(4), 288-302.
- Naik, S. V., Rajeshwari, K., Kohli, S., Zohabhasan, S., & Bhatia, S. (2016). Ozone-a biological therapy in dentistry-reality or myth????? *The open dentistry journal*, 10, 196.
- Oznurhan, F., Ozturk, C., & Ekei, E. S. (2015). Effects of different cavity-disinfectants and potassium titanyl phosphate laser on microtensile bond strength to primary dentin. *Nigerian journal of clinical practice*, 18(3), 400-404.
- Pameijer, C., & Stanley, H. (1998). The disastrous effects of the "total etch" technique in vital pulp capping in primates. *American Journal of Dentistry*, 11, S45-54.
- Pascon, F. M., Kantovitz, K. R., Sacramento, P. A., Nobre-dos-Santos, M., & Puppim-Rontani, R. M. (2009). Effect of sodium hypochlorite on dentine mechanical properties. A review. *Journal of dentistry*, 37(12), 903-908.
- Perote, L., Kamozaiki, M. B., Gutierrez, N. C., Tay, F. R., & Pucci, C. R. (2015). Effect of matrix metalloproteinase-inhibiting solutions and aging methods on dentin bond strength. *J Adhes Dent*, 17(4), 347-352.
- Pitts, N. B., Zero, D. T., Marsh, P. D., Ekstrand, K., Weintraub, J. A., Ramos-Gomez, F., . . . Ismail, A. (2017). Dental caries. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-16.

- Piva, E., Martos, J., & Demarco, F. (2001). Microleakage in amalgam restorations: influence of cavity cleanser solutions and anticariogenic agents. *Operative dentistry*, 26(4), 383-388.
- Potter, J. V., Zhu, C. F., McAlister, T., & Jones, J. D. (2013). Effects of pretreating preparations with sodium hypochlorite on bonding composite resin restorations. *General dentistry*, 61(7), e23-25.
- Rodrigues, P., Souza, J., Soares, C., Lopes, L., & Estrela, C. (2011). Effect of ozone application on the resin-dentin microtensile bond strength. *Operative dentistry*, 36(5), 537-544.
- Sabatini, C., & Patel, S. K. (2013). Matrix metalloproteinase inhibitory properties of benzalkonium chloride stabilizes adhesive interfaces. *European journal of oral sciences*, 121(6), 610-616.
- Saboia, V. d. P. A., Almeida, P. C., Ritter, A. V., Swift Jr, E. J., & Pimenta, L. A. F. (2006). 2-year clinical evaluation of sodium hypochlorite treatment in the restoration of non-carious cervical lesions: a pilot study. *Operative dentistry*, 31(5), 530-535.
- Sadat Tabatabaei, F., Moezizadeh, M., & Javand, F. (2015). Effects of extracts of *Salvadora persica* on proliferation and viability of human dental pulp stem cells. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 18(4), 315-320.
- Salama, F., Balto, H., Al-Yahya, F., & Al-Mofareh, S. (2015). The effect of cavity disinfectants on microleakage of composite restorations in primary teeth. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 16(4), 295-300.
- Sanae Shinohara, M., Bedran-de-Castro, A. K. B., Amaral, C. M., & Pimenta, L. A. F. (2004). The effect of sodium hypochlorite on microleakage of composite resin restorations using three adhesive systems. *Journal of Adhesive Dentistry*, 6(2).
- Shafiei, F., & Memarpour, M. (2012). Antibacterial activity in adhesive dentistry: a literature review. *General dentistry*, 60(6), e346-356; quiz p. e357.
- Silva, N. R. F. A. d., Calamia, C. S., Coelho, P. G., Carrilho, M. R. d. O., Carvalho, R. M. d., Caufield, P., & Thompson, V. P. (2006). Effect of 2% iodine disinfecting solution on bond strength to dentin. *Journal of applied oral science*, 14, 399-404.
- Simratvir, M., Singh, N., Chopra, S., & Thomas, A. (2010). Efficacy of 10% povidone iodine in children affected with early childhood caries: an in vivo study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 34(3), 233-238.
- Singla, M., Aggarwal, V., & Kumar, N. (2011). Effect of chlorhexidine cavity disinfection on microleakage in cavities restored with composite using a self-etching single bottle adhesive. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 14(4), 374-377.
- Spencer, H., Ike, V., & Brennan, P. (2007). the use of sodium hypochlorite in endodontics—potential complications and their management. *British dental journal*, 202(9), 555-559.
- Suma, N. K., Shashibhushan, K. K., & Reddy, V. S. (2017). Effect of dentin disinfection with 2% chlorhexidine gluconate and 0.3% iodine on dentin

- bond strength: an in vitro study. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 10(3), 223.
- Turkun, M., Ozata, F., Uzer, E., & Ates, M. (2005). Antimicrobial substantivity of cavity disinfectants. *General dentistry*, 53(3), 182-186.
- Türkün, M., Türkün, Ç., & Kalender, A. (2004). Effect of cavity disinfectants on the sealing ability of nonrinsing dentin-bonding resins. *Quintessence International*, 35(6).
- Twetman, S. (2004). Antimicrobials in future caries control? A review with special reference to chlorhexidine treatment. *Caries research*, 38(3), 223-229.
- Varoni, E., Tarce, M., Lodi, G., & Carrassi, A. (2012). Chlorhexidine (CHX) in dentistry: state of the art. *Minerva Stomatol*, 61(9), 399-419.
- Zhao, M., Qu, Y., Liu, J., Mai, S., & Gu, L. (2020). A universal adhesive incorporating antimicrobial peptide nisin: Effects on *Streptococcus mutans* and saliva-derived multispecies biofilms. *Odontology*, 108(3), 376-385.

17. Bölüm

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan Greft Malzemelerine Genel Bir Bakış

Zeynep ÖZDOĞAN ¹

Giriş

Alveoler kemik defektlerinin tedavisinde rejeneratif teknikler, özellikle dental implantoloji ve periodontolojide klinik başarıyı artırmak amacıyla yaygın şekilde uygulanmaktadır (1). Bu tekniklerin en önde gelenlerinden biri olan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR), hedeflenen bölgeye kemik dokusunun selektif olarak büyümesini teşvik ederken, yumuşak doku invazyonunu engellemeyi amaçlamaktadır (2). YKR'nin başarısı, yalnızca uygulanan cerrahi tekniğe değil, aynı zamanda kullanılan greft materyalinin biyolojik ve mekanik özelliklerine de bağlıdır (3). Günümüzde, otogreftlerden sentetik ürünlere kadar geniş bir yelpazede greft materyalleri geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur.

İdeal Kemik Greft Malzemesinin Özellikleri

Kemik greftlerinin ana işlevi mekanik destek sağlamak ve osteorejenerasyonu uyarmaktır nihai hedef ise kemik replasmanıdır (4). Osseointegrasyon, osteogenez, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyonun dört temel biyolojik özelliği, bu rolü etkili bir şekilde yerine getirmede çok önemlidir (5, 6). Araya fibröz doku tabakası girmeden greft materyalinin kemik yüzeyine kimyasal olarak bağlanma kabiliyetine osseointegrasyon denmektedir. Osteogenezis, greft materyalinde bulunan osteoblastlar veya progenitor hücreler yoluyla yeni kemiğin oluşumunu ifade etmektedir ve osteokondüksiyon, bir kemik greft materyalinin, üzerinde konakçı hücrelerin büyüebileceği biyoaktif bir iskele oluşturma yeteneğini ifade etmektedir (7, 8). Bu yapı, damarların, osteoblastların ve konakçı progenitor hücrelerin birbirine bağlı osteomatrikse göç etmesini sağlamaktadır. Osteoindüksiyon: konakçı kök hücrelerin greftleme bölgesine alınması ve yerel proteinlerin ve diğer faktörlerin, kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını indüklemesidir (7). Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (TKBF'ler), fibroblast büyüme faktörleri (FBF'ler) ve dönüştürücü büyüme

¹ Arş. Gör., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Denizli, 0000-0002-5442-4728

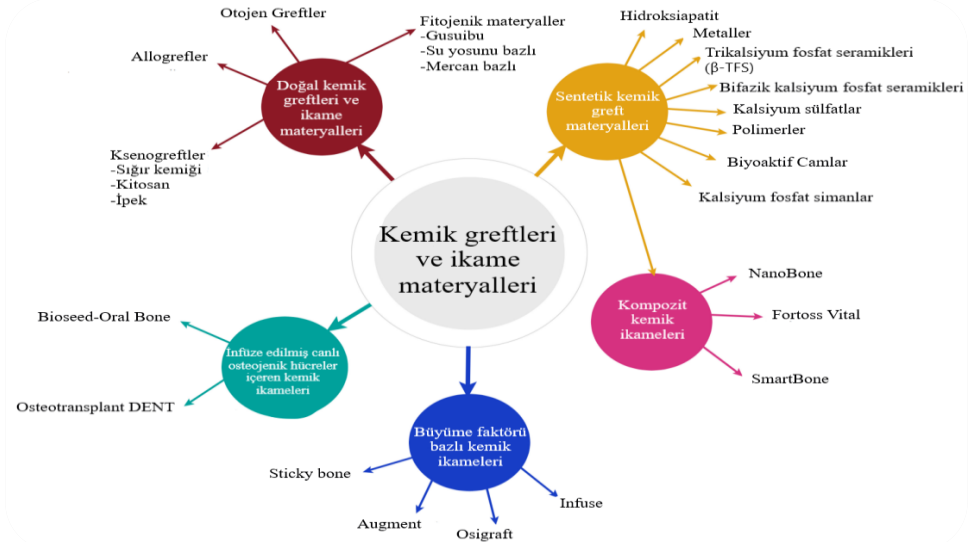
faktörleri- β (TBF'ler- β) dahil olmak üzere çoklu büyüme faktörleri bu süreci etkiler. Bu dört temel özellik yeni kemik oluşumunu mümkün kılar (9, 10).

Ek olarak, çeşitli diğer özellikler bir kemik greftinin başarı oranını etkilemektedir. Bunlar, biyouyumluluk, biyolojik olarak rezorbe olabilmek, sterilite, yapısal bütünlük, vasküler iç büyüme için yeterli gözeneklilik, plastisite, kullanım kolaylığı, maliyet ve basınç dayanımını içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir (9). Bu faktörlerin bir kombinasyonu, kullanımlarının, konakçı dokular tarafından yeterli uzun vadeli toleransın ve meydana gelen başarılı osteorejeneratif süreçlerin artan şansının temelini oluşturmaktadır (9).

Çalışmalar, hemen hemen tüm mevcut kemik greft ve kemik ikamesi malzemelerinin, öncelikle osteorejeneratif süreçlerin gerçekleşmesi için yapısal bir çerçeve görevi gördüğünü, dolayısıyla daha önce tartışılan ideal özelliklerin yalnızca osteokondüktivite bileşenini karşıladığını bulmuştur (9, 11, 12). Ek olarak, mevcut tüm otogreft olmayan türevli materyaller için greftlemeye karşı konak yanıtlarıyla ilgili potansiyel sorunlar devam etmektedir.

Kemik Grefti ve İkame Materyalleri Sınıflandırılması

Kemik grefti ve ikame materyalleri bu iki ana yönetime göre sınıflandırılmaktadır: doku kaynağına veya malzeme grubuna dayalı olarak (13, 14). Diş hekimliği alanında halihazırda kullanılan kemik grefti ve ikame malzemeleri genel olarak beş kategoride sınıflandırılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Diş hekimliğinde kullanılan kemik greftleri ve ikame materyallerinin sınıflandırılması

Doğal Kemik Greftleri ve İkame Materyalleri

Doğal kökenli malzemeler, canlı bir kaynaktan değiştirilmeden elde edilen malzemeler olarak tanımlanmaktadır. Bu malzemeler ayrıca dört alt kategoriye ayrılmaktadır: otolog greftler, allogreftler (demineralize kemik matrisi (DKM) gibi), ksenogreftler ve fitojenik malzemeler (5, 9, 10). Dünya çapında gerçekleştirilen tüm kemik grefleme prosedürlerinin %90'ı kadarının doğal bir kemik grefti veya ikame materyali kullandığı tahmin edilmektedir (9).

Otolog Kemik Greftleri

Otogreftler, iyi bir kortikal ve spongios kemik kaynağı olduklarından, genellikle aynı kişiden mandibular simfiz, mandibular ramus, eksternal oblik kret, iliak kret, proksimal ulna veya distal radius gibi ağız içi veya ağız dışı bölgelerden elde edilmektedir (15). Mandibular ramustan toplanan otogreft kemiği, diğer intraoral bölgelere kıyasla daha az komplikasyon ile ilişkili olmasına rağmen inferior alveolar sinire zarar verme riski vardır. Mandibular ramus greftleri, ogmentasyon gerektiren bölgelerin kalınlığı 4 mm'den az olduğunda ve maksimum dört dişi kapsadığında kullanıma uygundur (16, 17). Otogreftlerle ilişkili doku uyumluluğu ve immünojenisite sorunları yoktur, bu nedenle bunlar en yüksek biyolojik güvenlik derecesini temsil etmektedir. Bununla birlikte, ikincil bir cerrahi yapılması gerekliliği, donör bölgesi yaralanması ve yara izi potansiyeli gibi otogreftlerle ilişkili birkaç olumsuzluk vardır. Ek olarak, otogreftler daha yüksek cerrahi maliyetler, daha önemli cerrahi riskler (Örneğin aşırı kanama, enfeksiyon, enflamasyon ve ağrı ile ilişkilendirilmiş) ve uygulamalarını nispeten daha küçük kemik defektleriyle sınırlandırmıştır. Bu nedenle, büyük kraniyofasiyal defektlerde otogreftler geçerli bir seçenek olmayabilir (4, 14).

Spongios kemik en yaygın olarak kullanılan otogreftlerdir ve önemli ölçüde osteojenik potansiyele sahip osteoblastlar ve progenitör hücreler içermektedir. Nispeten büyük trabeküler yüzeylere sahiptir, bu da revaskülarizasyonu ve alıcı bölgeye dahil olmayı teşvik ederek osteoindüktif bir ortamın kurulmasını kolaylaştırmaktadır. Aksine, kortikal kemik osteoblastlardan ve osteojenik hücrelerden yoksundur; bunun yerine yapısal-mekanik bütünlük sağlar ve osteokondüksiyon yoluyla kemik iyileşmesini desteklemektedir. Kortikal greftler, sınırlı revaskülarizasyon potansiyelleri nedeniyle spongios greftlere göre daha yavaş entegre olmaktadır. Bu nedenle, kemiğin rejenerasyon performansını ve iyileşme potansiyelini maksimize etmek için spongios ve kortikal kemiğin bir kombinasyonu kullanılmaktadır (10). Son yıllarda çok sayıda kemik ikame maddesinin geliştirilmesine rağmen, otogreftler gerekli dört temel biyolojik özelliğin tümüne sahip olan tek greft malzemesidir bu yüzden greft malzemeleri

için altın standart olmaya devam etmektedir (18). Dental uygulamalarda, lokalize alveolar kemik defektlerinin ve maksiller sinüs ogmentasyonu için diğer kemik ikameleri rutin olarak kullanılsa da blok formlardaki otogreftler alveolar kret ogmentasyon prosedürlerinde hala rutin olarak kullanılmaktadır. Çok az sayıda kemik ikame maddesi, otogreft materyalleri tarafından üretilenle karşılaştırılabilir bir hacimde yeni kemik oluşturabildiğinden, otogreftler dişsiz posterior mandibulanın rekonstrüksiyonu gibi daha karmaşık ogmentasyon prosedürleri için tercih edilen materyal olmaya devam etmektedir (18-20). Bunun nedeni, otojen blok greftlerin kemik kalitesini ve miktarını öngörülebilir bir şekilde artırabilmesi ve implantların ağızda uzun süre kalması için güç dağılımını kolaylaştıran maksimum çaplara sahip implantların yerleştirilmesine izin vermesidir (18, 19).

Allogreftler

Bir otogreftin birincil alternatifi, uyumlu bir canlı donörden veya kadavra kemik kaynaklarından elde edilebilen allogreft materyallerinin kullanılmasıdır (10). Allogreft materyalleri taze, dondurulmuş veya dondurularak kurutulmuş olmak üzere üç ana biçimde hazırlanabilir. Taze ve donmuş allogreft materyalleri üstün osteoindüktif özelliklere sahiptir, ancak konak immünojenik yanıtının yüksek olma riski, sınırlı raf ömrü ve artan hastalık bulaşma riski söz konusudur. Allogreft materyalinin dondurularak kurutulması yoluyla daha fazla işlenmesi, materyalin raf ömrünü artırabilmekte ve immünojenisiteyi azaltabilmektedir, ancak osteoindüktif potansiyelin, yapısal gücün ve osseointegrasyonun azalması ile sonuçlanmaktadır (10).

Son yıllarda, allogreft materyallerinin kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir (21). Bu, büyük ölçüde, özellikle büyük kemik defektlerinde, daha önce açıklanan otogreftleme prosedürleriyle ilişkili birçok önemli sınırlamadan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve Hepatit B ve C gibi bulaşıcı hastalık bulaşma riskine ilişkin sınırlamalar devam etmektedir. Bu endişeler genellikle sterilizasyon, mekanik debridman, ultrasonik yıkama ve gama ışınlaması gibi doku işleme yoluyla giderilebilmektedir (8). Allogreftler, kemik ogmentasyon prosedürlerinde YKR için ksenogreftlerle kombinasyon halinde başarıyla kullanılmaktadır.

Allogreftler iyi histo-uyumluluk sergilemektedir ve tam kemik segmentleri, kortiko-kansellöz ve kortikal parçalardan yongalara, takozlara, çivilere, toza ve DKM'ye kadar çeşitli formlarda bulunmaktadır. Allogreft malzemeleri, alıcı bölgelerin gereksinimlerini karşılamak için özel şekillerde de üretilmektedir. Bununla birlikte, kansellöz otogreftler ve allogreftler, zayıf mekanik dayanıklılığa sahiptir ve spongios allogreftlere alkol, asetik asit veya nitrik asit

ile muameleyi içeren doku işleme teknikleri uygulandığında materyallerin osteoindüktif özelliklerini azalttığı, yetersiz iyileşme kapasitesi sergilediği görülmüştür (10). Kansellöz allogreftler, yeni kemik oluşumuna müdahale edebilen fibröz doku oluşumuyla sonuçlanan lokal bir konak inflamatuvar yanıtına neden olabilmektedir. Kortikal allogreftler, kortikal otogreftlere benzerdir ve önemli ölçüde mekanik güce sahiptir. Başlangıçtaki bir inflamatuvar kaskadın ardından meydana gelen kemik iyileşme süreçleri için mekanik bir yapı iskelesi sağlamaya hizmet etmektedir (5, 10).

Dental uygulamalarda allogreftler periodontal, maksiller ve mandibular defektleri doldurmak için kullanılmaktadır. Blok allogreftler alveolar kret yüksekliğindeki veya şiddetli kret atrofisindeki eksiklikleri gidermek için rutin olarak kullanılmaktadır (22-24). Son yıllarda, doku arzının azlığı ile ilgili endişeler ve uzun süreli kullanımdan sonra yüksek başarısızlık oranlarının bulunması, allogreft materyallerinin uygulanmasında bir düşüşe yol açmaktadır. Ayrıca, Avrupa'da allogreft materyallerinin kullanımına ilişkin artan düzenleyici kısıtlamalar, allogreft materyalleri yerine sentetik greftleme materyallerinin kullanımına doğru bir kaymaya yol açmıştır (25, 26).

Demineralize kemik matrisi (DKM), mineral ağını çıkarmak için asitle muamele edilmiş bir allogreft türüdür (5, 6, 10). Bu demineralizasyon işlemi, kemik morfojenik proteini (KMP) ve TGF- β ve FGF gibi büyüme faktörleri açısından zengin, altta yatan iç kemik matrisini açığa çıkarmaktadır. Bu büyüme faktörleri, mezenkimal kök hücrelerin (MKH) osteoblastlara farklılaşmasını uyarak spongiöz veya kortikal allogreftlerden daha büyük bir osteoindüktif kapasite sağlamaktadır (27). Kalan osteoindüktif moleküllere rağmen, DKM'nin osteoindüktif potansiyeli alkol, laktik asit, asetik asit ve nitrik asit tedavisi gibi doku hazırlama tekniklerine büyük ölçüde bağlıdır ve bunların tümü osteoindüktivitesini olumsuz etkilemektedir (4, 10). Demineralizasyon işleminin ardından, kemik oluşumuna izin verecek olan orijinal dokunun trabeküler çerçevesi kalmaktadır (4).

Dondurularak kurutulmuş DKM, ticari olarak temin edilebilen en eski DKM preparatlarından biridir ve osteokondüktif bir matris sağlayan bloklar, partiküller ve tozlar gibi çeşitli formlarda kullanılmıştır (27). Son yıllarda DKM, gliserol, nişasta, hyalüronik asit, kollajen ve salin gibi taşıma görevi gören yardımcı maddelerin eklenmesiyle dental uygulamalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu preparasyon, karışımın ve bileşenlerinin sertleşmesi nedeniyle daha iyi kullanım ve uyarlanabilirlik sağlamaktadır. Dondurularak kurutulmuş DKM'nin ek bir yararı, osteoindüktif potansiyeli artırarak kemik rejenerasyonunu indüklemeye yeteneğine sahip olduğu gösterilen KMP'lerin yavaş salınımidir (8, 28).

Asit tedavisi sırasında kemiğin antijenik yüzey yapısının ortadan kaldırılması minimal immünolojik reddedilme sağlar bu da demineralize kemik matrisinin kullanımını nispeten kolaylaştırır; ayrıca allogreft materyallerinin geleneksel faydalarını da sergilemektedir (4, 5, 8, 10). DKM eksik yapısal destek sağlar bu yüzden zayıf mekanik özelliklere sahiptir. Bu nedenle, DKM'nin kullanımı yalnızca kemik defektlerini doldurmakla sınırlıdır ve DKM'ler genellikle diğer allogreftler, KMP'ler veya kompozit kemik ikame malzemeleriyle kombinasyon halinde kullanılmaktadır (4, 15, 25). Ek olarak, allogreft bazlı materyallerle ilişkili enfeksiyon ve immünolojik reaksiyon riski, araştırmacıları bitki bazlı veya sentetik materyaller gibi diğer kaynaklardan kemik iyileşmesini uyaran yeni materyaller keşfetmeye teşvik etmiştir (29). Macun formundaki insan DKM'si, diş çekimini takiben alveoler kemik yüksekliğini ve kalınlığını korumak ve eski haline getirmek için başarılı bir şekilde kullanılmış ve greftlemeden altı ay sonra mineralize ve uygun kemik oluşumu ile sonuçlanmıştır (30, 31).

Hücre dışı kemik matrisi gibi kollajen bazlı malzemeler, piyasada bulunan başka bir allogreftten türetilmiş malzemelerdir. Bu malzemeler mineral birikimi, vaskülarizasyon ve büyüme faktörü adezyonu yoluyla yeni kemik oluşumu için uygun bir ortam sağlamaktadır. Bununla birlikte kollajen bazlı malzemeler, yüksek immünojenik reaksiyonlar için risk teşkil eder ve zayıf yapısal bütünlüğe sahiptir. Bu nedenle KMP'ler veya bir hidroksiapatit taşıyıcı ile birleştirildiğinde osseointegrasyonu iyileştirebilse de genellikle tek başına zayıf bir greft ikamesi olarak kabul edilmektedir (8, 32, 33).

Ksenogreft

Otogreftler ve allogreftler, kemik ogmentasyon uygulamalarındaki mükemmel başarı oranlarına rağmen doğal sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle, kemik rejenerasyonu için uygun mikro ortamı yaratacak gelişmiş osteojenik, osteokondüktif ve osteoindüktif potansiyelleri teşvik edecek doğal kemik ikame maddeleri geliştirilmiştir (34). Ksenogreftler, konakçıdan genetik olarak ilgisiz bir türden türetilen greftleme malzemeleridir (8). Diş hekimliği alanındaki en yaygın ksenogreft materyali kaynağı, ticari olarak *BioOss™* olarak temin edilebilen deproteinize sığır kemiğidir. Sığır kemiği, yalnızca sığır kemiğinin inorganik bileşenlerini içeren, gözenekli bir hidroksiapatit (HA) malzemesi üretmek için kademeli bir tavlama işlemi ardından NaOH ile kimyasal olarak işlenmektedir. Ortaya çıkan gözenekli yapı: insan kemiğine oldukça benzer, iyi bir mekanik destek sağlayabilir ve osteokondüksiyon yoluyla kemik iyileşmesini uyarabilmektedir. Gözenekli yapı, geniş bir yüzey alanı sergilemektedir ve kemik rejenerasyonunu artıran anjiyogenez yoluyla yeni kan damarlarının büyümesini desteklemektedir.

Sığır kemik ikameleri, üstün stabiliteleri ve düşük immünojeniklikleri nedeniyle maksiller sinüs lifting ve implant prosedürlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (8, 35). Çalışmalar, *BioOss*TM ile greftlenen maksiller sinüs defekt bölgelerinin 6 ay sonra %39 yeni kemik oluşumuyla sonuçlandığını bulmuştur; bu aynı zaman diliminde otogreft kemiği ile greftlemeyi takiben %40 yeni kemik oluşumuyla karşılaştırılabilir. Ayrıca, greftlenmiş *BioOss*TM'nin %31'inin, otogreft kemiğinin ise sadece %18'inin greftlenen yerde kaldığını bulmuşlardır (8, 36). Bu istatistikler, *BioOss*TM'nin yeni kemik oluşumunu uyarmadaki etkinliğinin, otogreft kemiğinkiyle çok yakın olduğunu, hatta onu aştığını göstermektedir. Özkan ve ark. (2011) tarafından yürütülen 5 yıllık ileriye dönük bir takip çalışması, tek aşamalı maksiller sinüs ogmentasyon prosedürlerinin ardından sığır kemik greftlerinin eşzamanlı implant yerleşimine izin veren yeterli kalite ve yeterli kemik hacmi elde edildiğini bulmuştur (37). Klinik olarak, *BioOss*'un iyi kalitede yeni kemik sağlayan ve dental cerrahiye takiben uzun vadeli hayatta kalma oranları vaat eden değerli bir kemik ikame maddesi olduğu kanıtlanmıştır (38).

*OsteoGraf*TM ve *Cerabone*TM gibi sığır kemiğine dayalı ticari olarak temin edilebilen diğer ürünler de mevcuttur. Bu ürünlerin her ikisi de yüksek sıcaklıkta işlenmekte böylece tüm organik bileşenleri elimine edilmektedir, bu da düşük immünojenisiteye sahip bir ürünle sonuçlanmaktadır. *BioOss*TM gibi bu ürünler de insan kemiğine çok benzer yapısal ve biyokimyasal özellikler sergilerler ve etkili osteokondüktif greft materyalleri olarak işlev görebilmektedirler (9).

Şu anda araştırılmakta olan gelecek vaat eden bir ksenogreft materyali, dış iskeletleri glukozamin ve N-asetilglukozaminden oluşan kabuklulardan türetilen bir polimer olan kitosandır (39). Kitosan, osteoblastik aktiviteyi, mineralize kemik matrisinin oluşumunu destekleyen ve çeşitli *in vitro* ortamlarda MKH'lerin osteoblastlara farklılaşmasını indükleyen yapısal bir iskele sağlayarak kemik rejenerasyonunu uyaramaktadır (34). Kitosan, boncuklar, filmler, hidrojel ve gözenekli yapı iskeleleri gibi daha karmaşık yapılar dahil olmak üzere çeşitli formlarda mevcuttur. Kitosanın sergilediği zayıf mekanik özellikler nedeniyle jelatin, kalsiyum fosfat ve biyocam gibi diğer malzemelerle birleştirilir ve daha arzu edilir özellikler edinmesi sağlanmaktadır (40-43). Wattanucharua ve Changkowkai, kitosanın jelatin ve hidroksiapatit (HA) ile karıştırılmasının, azaltılmış parçalanabilirlik ve hücre bağlanmasına ve vaskülarizasyona elverişli bir açık gözenek yapısı dahil olmak üzere daha arzu edilen özelliklere sahip gözenekli bir yapı oluşturduğunu bulmuşlardır (44). Kitosan bazlı kemik ikame malzemeleri ayrıca düşük immünojenisite, fibröz kapsülleme, yapısal çok yönlülük ve hücre yapışmasını ve çoğalmasını destekleyen hidrofilik bir yüzey gibi başka faydalı özelliklere de sahiptir (34). Kitosan bazlı kemik ikame

malzemeleriyle ilişkili çok yönlülük, onu geleneksel altın standart otogreftlere umut verici bir alternatif olarak gösteren şeydir. Diş hekimliği alanındaki son araştırmalar, kitosan bazlı malzemelerin YKR, YDR, periodontal rejenerasyon ve alveoler kemik yüksekliğinin restorasyonu için bir membran olarak başarılı bir şekilde kullanıldığını bildirmiştir.(45, 46).

İpek, ipekböceği *Bombyx mori*'den elde edilen doğal bir biyopolimerdir. İpeğin yapısındaki esas proteinler: fibroin ve serisindir. Serisin degumming yoluyla uzaklaştırıldıktan sonra, ipek fibroin (İF) sünger, lif, film ve hidrojel formlarında yaygın olarak kemik iskelesi olarak kullanılmaktadır.(47-50). İF mükemmel biyouyumluluk, parçalanabilirlik, doku entegrasyonu, oksijen ve su geçirgenliği göstermektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, zayıf mekanik özelliklerine rağmen ipeğin olumlu biyolojik özelliklerinin YKR'de membran olarak kullanılmasının mümkün olduğunu göstermiştir. 2016 yılında gerçekleştirilen birkaç klinik çalışmada, gömülü mandibular üçüncü molar dişlerinin çekiminin ardından ipek mat membran uygulanan hastalar, greftleme prosedürlerinden altı ay sonra yaklaşık 4 mm'lik önemli bir kemik kazancı sergilemişler (50, 51).

İF membranlar; diş çekimi, kist veya tümör eksizyonu ve implant yerleşimi gibi durumlarda kemik kaybını önlemek amacıyla önerilmektedir.Çeşitli in vivo çalışmalarda, İF'nin yüksek gerilme dayanımı, osteojenik potansiyeli ve tatmin edici mekanik özellikler sunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, mekanik dayanıklılığı artırmak amacıyla İF; hidroksiapatit (HA) ve kitosanla kombine edilebilmektedir (51-53). Açıklanan birçok ksenogreft materyalinin umut verici görünmesine rağmen, hala ksenogreft kemik ikamelerinin kullanımıyla ilgili bazı sınırlamalar vardır. Bunlar, değişken rezorpsiyon oranlarını, canlı hücrelerin ve biyolojik bileşenlerin eksikliğini ve osteoindüktif hücrelerin tutulmasını sağlayan doku tedavi süreçlerine olan ihtiyacı içermektedir (14).

Fitojenik Materyal

Fitojenik materyaller, Gusuibu, mercan bazlı kemik ikameleri ve deniz yosunları gibi bitki bazlı bir kökenden elde edilen kemik ikame malzemeleridir. Gusuibu, Çinli hastalarda kemik kırığı ve osteoartrit tedavisinde yaygın olarak kullanılan geleneksel bir Çin bitkisel ilacıdır (5, 8, 54). Gusuibu, çok yıllık pteridofit *Drynariaforti*'nin kurutulmuş köksapının adıdır. Bu malzemenin osteoindüktif özelliklere, artmış alkalın fosfataz aktivitesine sahip olduğu ve böylece kemik kalsifikasyonunu ve yeniden şekillenme süreçlerini desteklediği gösterilmiştir (29). Wong ve Rabie, Gusuibu'nun yapısal bir iskele görevi gören bir kollajen taşıyıcı ile entegre edildiğinde, yeni kemik oluşumunun, tek başına greftlenmiş Gusuibu ile karşılaştırıldığında tüm kemik defekti boyunca %24 ve

rezorbe olabilen bir kollajen sünger ile karşılaştırıldığında %90 oranında arttığını bulmuşlardır (Kemik rejenerasyonunu indüklemek için KMP'ler gibi büyüme faktörleri (BF'ler) için bir taşıyıcı olarak rutin olarak kullanılmıştır) (29). Bu sonuçlar, Gusuibu'nun yeni kemik oluşumunu teşvik etmedeki etkinliğinin, otogreft materyalininkiyle karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir; bu Gusuibu'nun bir kollajen taşıyıcı ile kullanıldığında umut verici bir kemik ikame materyali sunabileceğini düşündürmektedir. Dental uygulamalarda, Gusuibu'nun osteoblastik aktiviteyi teşvik ederek ortodontik diş hareketini takiben kemiğin yeniden şekillenmesini hızlandırdığı gösterilmiştir ve hücre kültürü çalışmaları, Gusuibu'nun osteoklast ve osteoblast aktivitesinin düzenlenmesi yoluyla kemiğin yeniden şekillenmesine aracılık edebildiğini ortaya koymuştur (55, 56).

Mercan bazlı kemik ikameleri, ağırlıklı olarak ya doğal olarak oluşan formunda kullanılan ya da amonyum fosfat ile ısıl işlemle işlenen ve daha sonra minimum artık karbonat içeren kristalin HA'ya dönüştürülen kalsiyum karbonattan oluşmaktadır (4, 25, 57, 58). HA, kemikten veya mercan gibi doğal malzemelerden elde edilen doğal bir kalsiyum fosfat polimeridir ve yapısal bir iskele görevi görmesi yeteneği nedeniyle kemik iyileşmesini desteklemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal olarak oluşan koralin bazlı HA ile ilişkili ana sorun, kırılabilirliği ve yüksek oranda rezorbe olmasıdır; bu nedenle mercan bazlı malzemeler, trabeküler kemiğe benzer bir yapısal iskele sağlamak için en yaygın olarak granül veya blok formunda kristal HA olarak kullanılmaktadır (4). Çalışmalar koralin bazlı HA'nın, koralin olmayan HA'ya kıyasla vaskülarizasyonu iyileştirdiğini ve hücre bağlanmasını teşvik etme açısından dondurularak kurutulmuş allogreft materyallerinden daha iyi performans gösterdiğini göstermiştir (59, 60). Klinik uygulamada, koralin bazlı HA sıklıkla otogreft materyalleri ile bütünleştirilmektedir veya kemik defektlerinde kemik iyileşmesini artırmak için KMP'ler gibi osteoindüktif BF'ler için bir taşıyıcı görevi görmektedir (4). Son deneysel çalışmalar, mekanik dayanıklılığını iyileştirmeyi, kemik oluşumunun daha iyi uyarılmasını ve kemik rezorpsiyonunun inhibisyonuna izin veren stronsiyum iyonlarının dahil edilmesini amaçlayan flor ve zirkonya ile yükleme gibi çeşitli mekanizmalar kullanarak koralin bazlı HA'nın biyomekanik özelliklerinin iyileştirilmesini araştırmıştır. Ek olarak, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) kaplı koralin bazlı HA son zamanlarda alveolar defektli hayvan modellerinde kullanılmış, bu da gelişmiş vaskülarizasyon ve mineralizasyona yol açmıştır (61-64). Diş hekimliğinde kullanılan koralin bazlı HA materyalleri değişen gözenek boyutlarına, yüksek sıkışma dayanımına, düşük immünojenisiteye, yüksek kemik bağlama kapasitesine sahiptir ancak nispeten düşük gerilme dayanımına, kırılabilirliğe ve zayıf rezorpsiyona sahip olduğu da bilinmektedir (25, 65). Bu

materyaller maksiller sinüs lifting, periodontal kemik defektleri ve dental implantlarının yerleştirilmesi için alveolar rekonstrüksiyon gibi prosedürlerde kullanılmıştır (66-68).

AlgiPore™, 1988'den beri klinik olarak kemik ikame malzemesi olarak kullanılan deniz yosunlarından elde edilen doğal olarak oluşan bir HA'dır (69). Bu malzeme, zamanla iyi rezorbe olabilirlik, protein yapışması için geniş bir yüzey alanı ve düşük immünojeniklik gibi arzu edilen özelliklere sahiptir. *AlgiPore™* ayrıca BF'ler ve MKH'ler için bir taşıyıcı olarak hareket edebilmektedir (70-72). *AlgiPore™* ile greftlemeyi takiben kemik iyileşmesine ilişkin *in-vitro*, *in-vivo* ve klinik araştırmalardaki kapsamlı kanıtlara rağmen, insanlarda kullanımını araştıran çok az çalışma vardır (70, 73-77).

Son gelişmeler, kemik iyileşmesi için gerekli olan hacim desteğini korurken rezorpsiyon sürelerini azalttığını iddia eden *AlgiPore™*u β -TFS ile kombinasyon halinde kullanmıştır (69, 78). Ewers tarafından yürütülen 14 yıllık longitudinal bir çalışma, *AlgiPore™* ile sinüs greftleme prosedürlerini takiben atrofik maksillada %95 implant sağkalım oranı bulmuştur (73). *AlgiPore™*, düşük immünojenisite, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve kemik bağlama kapasitesi gibi mükemmel biyouyumluluğu nedeniyle çok uygun bir kemik ikame malzemesi olarak kabul edilmektedir (79). Klinik olarak, *AlgiPore™* çoğunlukla kret deformitelerini önlemek için diş çekimini takiben diğer malzemelerle kombinasyon halinde bir boşluk doldurucu olarak kullanılmıştır (80).

Sentetik Kemik Greft Materyalleri

Verici bölgelerdeki potansiyel immünojenisite ve morbiditenin üstesinden gelmek için, doğal kemiğin biyolojik özelliklerini yakından taklit edecek şekilde yapay sentetik kemik ikame malzemeleri üretilmiştir. Buna rağmen, şu anda mevcut olan sentetik materyaller sadece osteoindüktif ve osteokondüktif özellikler göstermektedir (6). Bu kategoriye giren malzemeler, hidroksiapatit (HA), trikalsiyum fosfat (TFS) ve biyocam gibi kalsiyum fosfat seramiklerini; nikel-titanyum gibi metaller; polimetilmetakrilat (PMMA) gibi polimerler ve poliglikolidler ve kalsiyum fosfat çimentolarıdır (9, 13).

Hidroksi Apatit (HA)

HA'nın kimyasal bileşimi, kemiğin inorganik bileşenine çok benzemektedir, bu da onun bir kemik greftleme materyali olarak kullanılmasını sağlamaktadır (81). Bununla birlikte, sentetik HA çeşitli biyomekanik reaksiyonları etkileyen doğal olarak türetilen HA'da (Sığır kemiği gibi) bulunan eser miktarda Na⁺, Mg²⁺, K⁺ ve Sr⁺ içermemektedir. Sentetik HA, sığır kaynaklı HA'da görüldüğü gibi mikro gözenekli bir yapıya sahip değildir (82). Sentetik HA, nispeten yüksek

Ca/P oranı ve kristallliği nedeniyle gecikmiş bir rezorpsiyon oranına sahiptir. HA ile ilgili diğer bir önemli endişe, fazla kuvvet gelen alanlarda kullanılmasını engelleyen düşük mekanik dayanıklılığıdır. Önceki çalışmalar, sentetik HA ile tek başına veya bir polimerle kombinasyon halinde greftlemeyi takiben oluşan yeni kemiğin kalitesinin ve miktarının, endosseöz implantların yerleştirilmesi, maksiller sinüs lifting, periodontal kemik defektlerinin yönetimi ve alveolar kret yüksekliklerinin korunması için yetersiz olduğunu bulmuştur (83). Bu nedenle, diş hekimliğinde HA uygulaması genellikle implantlar, eksternal fiksatör pinleri ve düşük stres olan bölgeler ile sınırlıdır(5, 81).

HA bazlı kemik ikame malzemelerindeki son gelişmeler, doğal kemiğin bileşimini daha yakından taklit eden gelişmiş biyomekanik özellikler sergileyen nano boyutlu HA üretmeye odaklanmıştır. Bu nano boyutlu malzemelerin geliştirilmesinin mantığı, hücre dışı kemik matrisine çok daha yakın bir benzerliğe sahip olması, dış çevresel uyaranlara daha hızlı tepki vermesi, büyüme faktörleri gibi biyoaktif moleküllerin gelişmiş iletimi ve kontrollü salınımı, gelişmiş osteorejeneratif özelliklere izin vermesidir (84, 85). Nanokristalin HA, geleneksel HA formlarına kıyasla gelişmiş biyolojik performans ve çözünme sergilemektedir (86). Nanoyapı, daha büyük bir yüzey/hacim oranına izin vererek osteojenik progenitör hücrelerin daha etkili yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemektedir; sinterlenebilirliği ve yoğunlaşmayı geliştirmektedir, bu da gelişmiş kırılma direnci ve diğer mekanik özelliklerle sonuçlanmaktadır (81, 87, 88). Nanokristalin HA'nın geleneksel biçimleriyle karşılaştırıldığında tüm alanlarda önemli performans üstünlüklerine sahip olmasına rağmen, nanokristalin HA'nın yaygın kullanımını desteklemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (81, 85).

Trikalsiyum Fosfat Seramikleri (β -TFS)

TFS iki kristalografik forma sahiptir, α - TFS ve β - TFS [68,123]. β - TFS, uzun yıllardır kemik yerine yaygın şekilde kullanılan bir tür kalsiyum fosfat malzemesidir. Düşük Ca/P oranı nedeniyle HA'ya kıyasla daha hızlı biyobozunma ve absorpsiyon sergilemektedir (5). Saf fazik β - TFS, kullanım kolaylığı, iyileşmenin izlenmesine izin veren radyoopaklık, fibrovasküler büyümeyi ve osteojenik hücre yapışmasını destekleyen makro gözenekliliğe bağlı iyi osteokondüktivite, sıgır kemik greftlerine kıyasla iyi rezorbe olabilme, düşük immünojeniklik ve düşük hastalık bulaşma riski gibi birçok istenen özelliğe sahiptir (8, 89). β - TFS 'nin birbirine bağlı gözenekli yapısı gelişmiş vaskularizasyona izin vermektedir, fakat malzemenin kompresyon altında zayıf mekanik dayanımına neden olmaktadır (4, 5, 8). Bu, β - TFS 'nin kemik ikamesi olarak uygun olmamasını açıklamaktadır, ancak kemik defektlerinde dolgu

maddesi olarak kullanımı ve morfolojik bölgelerde onarım için kullanımı uygun olmaktadır (90). Genellikle marjinal periodontal ve periapikal defektleri onarmak için ve alveolar kemik defektlerinde, kısmen rezorbe olabilen dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır(91). Nakajima ve ark., β - TFS 'nin kemik rejeneratif potansiyelinin, dondurularak kurutulmuş kemik allogreft, deproteinize dondurularak kurutulmuş kemik allogreft, ve otogreft malzemeleriyle karşılaştırılabilir olduğunu bulmuşlardır (92).

Bifazik Kalsiyum Fosfat Seramikleri (HA ve β - TFS Seramikleri)

Son on yıldaki gelişmeler, hem β -TFS 'nin rezorbe olabilenliğini hem de HA'nın osteokondüktif potansiyelini kullanabilen bir materyal geliştirmeye çalışmıştır (93). Bu çalışmalar, β -TFS ve HA'nın birlikte yaygın olarak kullanıldığı iki fazlı kalsiyum fosfat seramiklerinin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Bifazik kalsiyum fosfat seramiklerinin faydaları: tek başına HA kullanımına kıyasla elde edilenden daha hızlı ve daha yüksek kemik rejenerasyon oranları ve tek başına β -TFS'ye göre daha yüksek mekanik özellikler sunmasıdır. (25, 94-96). Ek olarak, bifazik kalsiyum fosfat seramiklerin rezorpsiyonu ve osteokondüktivitesi, HA/ β -TFS oranını değiştirerek kontrol edilebilmektedir (93). Tek başına β -TFS ile karşılaştırıldığında mekanik dayanımındaki gelişmelere rağmen, bifazik CP seramiği hala kortikal kemiğinkinden daha düşük sıkıştırma dayanımına sahip olduğu görülmüştür (25, 97). Bifazik CP seramiği periapikal cerrahide kemik ikamesi olarak kullanılmış ve iki yıllık bir süre içinde öngörülebilir klinik sonuçlar ve tam alveolar kemik iyileşmesi göstermiştir (90). Klinik uygulamada kemik iyileşmesi potansiyelinin osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon süreçleri yoluyla olduğunu göstermiştir.

Biyoaktif Camlar

Biyoaktif camlar (BAC), Ca, Na₂O, H ve P gibi diğer minerallerle birleştirilmiş silikatlardan oluşan bir grup sentetik silikat bazlı seramiklerdir (5, 25). Biyocamın orijinal bileşimi silikon dioksit (SiO₂), sodyum oksit (Na₂O), kalsiyum oksit (CaO) ve fosfor pentoksitten (P₂O₅) oluşmaktaydı, ancak son zamanlarda potasyum oksit (K₂O), magnezyum oksit (MgO) ve borik oksit (B₂O) ilavesiyle daha kararlı bir bileşime dönüştürülmüştür (5). İmplantasyon sırasında vücut sıvılarına maruz kaldıktan sonra, silikon iyonları sızabilmekte ve birikerek malzemenin yüzeyinde osteojenik progenitör hücrelerin yapışmasını sağlayan bir HA tabakası oluşturabilmektedir. Biyocamın arzu edilen özellikleri arasında iyi biyouyumluluk, osteokondüktivite, antimikrobiyal aktivite ve vaskülarizasyonu teşvik eden gözenekli bir yapı yer almaktadır (5, 25, 98). Son araştırmalar, çeşitli iyonların BAC ile birleştirilmesinin malzemenin özelliklerini

geliştirebileceğini göstermiştir. Esfahanizadeh ve ark. çinko katkılı BAC'ın periodontal hastalıkla ilişkili mikroplar için biyofilm oluşumunu azalttığını bulmuşlardır (99). Ayrıca başka bir araştırma grubu olan Lovelace ve ark. gümüş katkılı BAC'ın kontrollü iyon salınımı gösterdiğini ve *Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Prevotella intermedia* (P.i) ve *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*'a (A.a) karşı antibakteriyel özelliklerini geliştirdiğini bulmuşlardır. Bu mikroorganizmalar periodontal dokuların yıkımında merkezi bir rol oynayarak diş eti hastalığına ve peri-implantitise yol açmaktadır (99). *PerioGlas®* ve *UniGraft®*, piyasada bulunan ve 90–710 µm parçacık boyutları içeren BAG ürünlerine örnektir. Bu ürünlerin avantajları, nispeten kolay kullanılması ve defekt bölgesine uyum sağlamasını içermektedir ve bunlar periodontal cerrahide kemik rejenerasyonunu uyarmak için başarıyla kullanılmıştır (100). Daha ileri çalışmalarda, kemik içi defektler için *UniGraft®* biyoaktif cam ile tedavi edilen on üç hastada, cep derinliğinde önemli azalmalar ve klinik ataçman kazancı olduğu gözlemlenmiştir (101).

Bununla birlikte, BAC kırılğan olabilmekte ve düşük mekanik dayanımlara ve zayıf kırılma direncine sahip olabilmektedir. Bu nedenle, diş hekimliğinde kullanımları, düşük stresli alanlarla veya diğer greft malzemeleriyle kombinasyon halinde kullanılması olarak sınırlandırılmıştır (98, 102). Biyocam malzemeler, ortodontik hastalarda tek taraflı alveol yarığının ogmentasyonunda, periodontal kemik defektlerini yönetmek ve diş çekimlerini takiben alveolar kemiği korumak için başarıyla kullanılmıştır (103-105).

Kalsiyum Fosfat Simanları (KFS'ler)

Kalsiyum fosfat simanları genellikle a-TFS ve HA gibi sinterlenmiş CP malzemesi içeren bir sulu bileşen ve bir toz bileşenden oluşan iki veya üç bileşenli sistemlerdir. Bileşenlerin karıştırılması, oda sıcaklığında HA nanokristalleri oluşturmak için kendi kendine sertleşen ve işlenebilen bir pasta oluşumu ile sonuçlanmaktadır (9, 106). KFS'lerin başlıca avantajları, pastanın defektli bölgeyi şekillendirme kabiliyeti, kemiğin yapısını ve bileşimini tekrarlanabilir bir şekilde kopyalama kabiliyeti, yüksek biyouyumluluğu, farklı kemik defekt tipleri için farklı formlarda bulunabilirliği ve osteokondüktif özelliklerini içermektedir (5, 25, 106). KFS hücre yapışma hızını, sıvı değişimini ve geri kazanılabilirliği sınırlayan makro gözenekli bir yapıya sahip değildir (8, 106). Tamamlanmamış sertleşme reaksiyonu enflamatuar bir reaksiyonla sonuçlanmaktadır bu da KFS'lerle ilişkili önemli bir dezavantajdır. Son araştırmalar, bu eksiklikleri ve kullanılan stratejileri ele almayı amaçlamıştır. Bunlar, önceden üretilmiş 3D baskılı KFS iskelelerinin geliştirilmesini ve kitosan, jelatin ve Hyalüronik asit gibi viskoz bağlayıcıların eklenmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar

yoluyla geliştirilmiş KFS enjekte edilebilirliğini; KFS tozunun parçacık boyutunun, dağılımının, şeklinin ve parçacıklar arası etkileşimlerinin optimize edilmesi; sertleşme reaksiyonunun düzenlenmesi ve şırınga ve iğne boyutları gibi dış faktörlerin değiştirilmesini ele almışlardır (107-109). Ayrıca araştırma, osteokondüktiviteyi iyileştirmek için KFS'leri silikon ve stronsiyum gibi çeşitli iyonlarla yükleme yaparak KFS ürünlerinin malzeme özelliklerini iyileştirmeye odaklanmıştır; biyoaktiviteyi iyileştirmek için biyoaktif camın dahil edilmesi ve osteoendüktiviteyi iyileştirmek için büyüme faktörleri ve kök hücrelerle infüzyon yapmıştır (109). Lyu ve ark., kollajen membrana ek olarak KFS'lerin kullanılmasının çekim bölgelerinde yeni alveolar kemik oluşumunu geciktirdiğini göstermiştir (110). Ek olarak, KFS'ler çekme ve kesme kuvvetlerine maruz kaldıklarında genellikle kırılındır ve bu nedenle yalnızca yük taşımayan yerlerde kullanım için endikedirler (10, 25). KFS'lerle ilgili diğer önemli bir endişe, malzemenin çevre dokulara potansiyel ekstrüzyonunun komşu dokularda potansiyel hasara neden olmasıdır (4). KFS'ler kemik defektlerinde, kemik kırıklarının rekonstrüksiyonunda ve dental implantolojide dolgu maddesi olarak kullanılmıştır.

Kalsiyum Sülfatlar

Kalsiyum sülfatlar, sonunda alfa-hemihidrat olarak ve bilinen kristal bir yapı oluşturan, toz halindeki ısıtılmış alçıyı ifade etmektedir (4). Yeniden hidratlandığında, bu toz haline getirilmiş hemihidrat, malzemenin çeşitli şekil ve boyutlarda kemik defektlerinin kaplanmasına izin veren kendi kendine sertleşen uygulanabilir bir pasta oluşturabilmektedir. Kalsiyum sülfat, geçmişte kemik rejenerasyonu için osteokondüktif bir iskele olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır (111-113). Son araştırmalar, kalsiyum sülfatın kemik iyileşmesini uyaran osteoindüktif molekülleri salması nedeniyle osteoindüktif özelliklere de sahip olduğunu göstermiştir (114, 115). Bu malzemenin birincil avantajları arasında düşük maliyet, yüksek kullanılabilirlik, yüksek biyouyumluluk, kısa sertleşme süresi ve osteokondüktivite yer almaktadır. Bununla birlikte, bu materyalle ilişkili önemli bir dezavantaj, yeni kemik oluşum oranını aşan hızlı rezorpsiyon süreleridir ve bu da defekt bölgesindeki mekanik özelliklerin önemli ölçüde kaybolmasına neden olmaktadır (25, 114, 116). Ek olarak, kalsiyum sülfatların kullanımı artmış iltihaplanma ve enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle, kalsiyum sülfatlar genellikle antibiyotikler gibi diğer ürünlerle karıştırılmaktadır (4, 25). Dental uygulamalarda geleneksel olarak tükürük ve kanama, kalsiyum sülfatların rutin kullanımına önemli bir engel teşkil etmiştir. Buna rağmen, önceki on yılda yapılan araştırmalar bu zorluğun üstesinden gelmeye çalışmıştır ve kalsiyum sülfatın vücut sıvılarına

maruziyetinde bile sertleşmesine izin veren, materyalin yaklaşık %33'ünün hidroksiapatit olduğu iki fazlı bir formunun geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (117). Bu ilerlemeler, kalsiyum sülfat malzemelerinin cerrahi defektler, alveolar kret yüksekliğinin korunması, furkasyon defektleri gibi çok çeşitli dental uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamıştır (118).

Polimerler

Sentetik polimerler bozunabilen ve bozunmayan alt tipler olarak sınıflandırılabilir. Kemik rejenerasyonu için en yaygın kullanılan polimerler arasında polilaktik asit, poliglikolik asit, polie-kaprolakton ve bunların kopolimerleri ve türevleri bulunur, bunlar toplu olarak alifatik polyesterler olarak bilinmektedir (9, 14). Bu malzeme grubunun sergilediği başlıca avantajlar, özelleştirilebilir formları, düşük immünojenisite, kontrol edilebilir rezorbe olabilirlik, gözeneklilik ve fizyokimyasal yapılarıdır (14, 119). Bununla birlikte lokal pH, osteokondüktivite ve zayıf hücre yapışma kapasitesinin değişmesine neden olan asidik bozunma ürünlerinin salınmasıyla ilgili endişeler devam etmekte olup bu sebepler dental alanda kullanımlarını kısıtlamaktadır (120, 121). Polimer bazlı kemik yerine geçen materyallerin kullanıldığı hayvan çalışmaları yürütülmüştür ve bunlar çoğu vakada komplikasyon olmamasından ara sıra meydana gelen enflamatuar reaksiyonlara kadar değişen çeşitli sonuçlar göstermiştir (9). HA veya TFS'nin eklenmesi gibi polimer bazlı yapı iskelelerinde yapılan modifikasyonlardan elde edilen materyalin kemik rejenerasyon potansiyelini artırabileceği öne sürülmüştür (122, 123). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, polimer bazlı bir kemik ikame maddesinin yüzeyine bir ipek fibroin kaplama kullanarak VEBF yüklemenin, biyoaktif moleküllerin kontrollü salınımı sağlayabildiğini, gelişmiş anjiyojenik özellikler sergilediğini ve greft bölgesinde gelişmiş osseointegrasyon gösterdiğini bulmuştur (124, 125). Başka bir çalışma, 200 µm gözenek çapına sahip 3D baskılı polilaktik asit bazlı biyopolimerin gelişmiş hücre proliferasyonu ve farklılaşması sergilediğini de bulmuştur (126). HTR *Synthetic Bone*TM, PMMA, polihidroksietil metakrilat ve kalsiyum hidroksitten oluşan ticari olarak temin edilebilen polimer bazlı kemik ikame malzemesine bir örnektir. Bu ürün periodontal kemik içi defektlerin ve furkasyon defektlerinin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (66, 126).

Metaller

Son araştırmalar, kemiğin korunmasında ve osteogenezin uyarılmasında magnezyum (Mg), stronsiyum (Sr), çinko (Zn) ve silikon (Si) gibi metalik iyonların rolünü tanımlamıştır (5). Dental alanda, nikel-titanyum materyallerin kemik rejenerasyonu için kullanımı, iyi mekanik dayanıklılık, iyi biyoyumluluk,

korozyon direnci ve elastik modül dahil olmak üzere çok sayıda arzu edilen özelliklerinden dolayı araştırılmıştır (127). Çalışmalar, gözenek boyutları 50 ila 125 µm arasında olan bir nikel-titanyum membran kullanmanın vaskülarizasyon ve kemik iyileşmesi ile sonuçlandığını bulmuştur. Membran, epitel hücrelerinin ve fibroblastların göçünü önleyen fiziksel bir bariyer sağlama amacına hizmet eder ve seçici olarak yeni kemik oluşumu için osteojenik progenitör hücrelerin defekt bölgesine göçüne izin vermektedir (128). Nikel-titanyum membranın oynadığı birincil rol hücre yapışması, çoğalması ve farklılaşması için yapısal destek sağlamaktır. Nikel-titanyum membranların kullanılmasının başlıca sakıncaları ise, ikinci bir cerrahi prosedüre ihtiyaç duyulması ve yumuşak doku dehissensleri ve membranın ekspoz olma olasılığını içermektedir (128). Yıllar geçtikçe alveoler kemik defekt bölgelerinde ve kemik rekonstrüksiyonunda otogreft malzemelerinin yerleşimini stabilize etmek amacıyla titanyum membranlar kullanılmıştır (Diğer greft malzemeleri için bir yardımcı olarak ve YKR için bir membran bariyeri olarak)(127).

Son yıllarda, Liu ve ark. karışık gaz atmosferinde üretilen yüksek saflıkta bir grafit pota içinde saf Mg (%99,9) ve Mg-ağırlıkça %30 Sr alaşımı kullanılarak üretilen magnezyum bazlı bir kemik ikamesi geliştirdi. Bu malzeme, saf Mg ve Mg-Sr alaşımlarının birleşik bozunabilirlik, mükemmel mekanik özellikleri ve biyouyumluluk özelliklerini kullanmıştır (129, 130). Yazarlar, kalsiyum sülfatlar, HA ve TFS malzemeleri gibi geleneksel ticari kemik greftleri ile karşılaştırıldığında, bu yeni gelişmiş çekme ve basma kuvvetlerine karşı direnç, gelişmiş biyouyumluluk ve geliştirilmiş antibakteriyel özellikler gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgular, Mg bazlı malzemenin kemik ikame malzemesi olarak yük taşıyan alanlarda potansiyel kullanımına işaret etmektedir (131).

Kompozit Kemik İkame Malzemeleri

Kompozit kemik ikame malzemeleri, biyocam ve polimerler gibi farklı malzemelerin osteokondüktif özelliklerini birleştirerek bu kombinasyonun mekanik özelliklerini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Otogreft ürünlerinin faydalarını geliştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadırlar ve sıklıkla kemik iliği ile birleştirilirler veya osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklerini iyileştirmek için KMP'ler için taşıyıcı görevi görmektedirler (4, 9).

NanoBone™, %76 nanokristalin HA ve %24 silikon dioksiti birleştiren nispeten yeni bir kompozit kemik ikamesidir (9). Silikon dioksit bileşeni, otolog proteinlerin yüzeye yapışması yoluyla kemiğin yeniden şekillenmesine aracılık etmektedir. *NanoBone™* oldukça gözenekli bir yapıya sahiptir, ancak yüksek kırılma dayanımı ve mekanik dayanıklılığa sahiptir. Hızlı bir etki moduna sahiptir ve konakçı dokuya hızla entegre olabilir. Çalışmalar, hayvan modellerinde yeni

trabeküler kemik oluşumunu ve ardından sekiz ay sonra tam kemik rejenerasyonunu takiben kompozit materyalin rezorpsiyonunu gözlemlemiştir (132, 133). İnsan deneklerde yapılan ileri çalışmalar, *NanoBone™*'nin çekim bölgelerinde alveolar kemik yüksekliğini koruyabildiğini bulmuştur. Trombositten zengin fibrin ile birlikte kullanıldığında, mandibular kistlerin çıkarılmasını takiben kemik rejenerasyonunu hızlandırabildiğini ve yeni oluşan kemiğin kalitesini ve miktarını iyileştirebildiğini bulmuşlar (134, 135).

Diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan başka bir rezorbe olabilen kompozit kemik ikame ürünü, bir kalsiyum sülfat matrisi içinde β -TFS'den oluşan bifazik alloplastik bir malzeme olan *Fortoss Vital™*'dir (9, 136). İki bileşen karıştırıldığında, defektli bölgelere yüksek düzeyde uyum sağlamaya olanak tanıyan, kendi kendine sertleşebilen ve kolay uygulanabilen bir pasta üretilir. Bu malzeme, pozitif yüklü konakçı KMP'leri ve interstisyel sıvıyı çekebilen negatif yüklü bir yüzeye sahip olan osteokondüktif yapı iskelesi görevi görmektedir, bu da daha sonra osteoblastların greft bölgesine gelmesine yol açmaktadır ve sonuçta gelişmiş kemik rejenerasyonu ile sonuçlanmaktadır (136). Malzemenin ayarlanması üzerine, bir bariyer görevi gören ve istenmeyen hücrelerin sızmasını önleyen bir membran oluşmaktadır, seçici olarak osteojenik hücrelerin kemik rejenerasyonuna aracılık etmesi için göç etmesine izin vermektedir (137-139). Dental uygulamalarda *Fortoss Vital™*, derin periodontal defektlerin rejenerasyonu, alveolar kemik ogmentasyonu, implant rehabilitasyonu ve soket koruma gibi çeşitli prosedürlerde başarıyla kullanılmıştır (136, 140). Genel olarak, kompozit kemik ikameleri klinik olarak iyi performans göstermiştir ve otogreft malzemelerine umut verici alternatifler olarak kabul edilmektedir (9).

Büyüme Faktörü Bazlı Kemik İkame Materyalleri (BFKİ)

KMP'ler, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (TKBF) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IBF) gibi büyüme faktörlerinin (BF), osteoindüktif özelliklere sahip olduğu ve kemik defektlerinde hızlandırılmış kemik rejenerasyonuna izin verdiği bulunmuştur (141). Dental alanda, büyüme faktörlerine sahip biyoaktif edilmiş materyallerin ilk kullanımı, bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu olan hastalarda kemik iyileşmesini hızlandırmak için büyüme faktörlerinden zengin plazma , trombosit zengin plazma (TZP) ve fibrinden zengin plazmanın (FZP) kullanımıdır (142, 143). Son araştırmalar, TZP'nin diğer greftleme materyalleriyle birlikte kemik içi defektlerin tedavisinde ve sinüs ogmentasyonunda ek kullanımının herhangi bir ek fayda sağlayıp sağlamadığına dair şüphe uyandıran çeşitli sonuçlar ortaya koymuştur (74, 142, 144-146).

2000'li yılların başından bu yana, KMP-2 ve KMP-7, diş hekimliğinde kemik greftleme prosedürleri için USFDA onaylı en yaygın büyüme faktörleri olmuştur

ve sırasıyla *Infuse*TM ve *Osigreft*TM olmak üzere iki ana ticari ürünün aktif bileşenleri olarak işlev görmektedir (147). Ancak, o zamandan beri *Osigreft*TM üretimi durdurulmuştur ve *Infuse*TM kullanımı yaşamı tehdit eden çok sayıda komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (147). BFKİ'lerin kullanımı, yeni kemik ikamelerinin tanıtılması için umut verici bir alan sunsa da BF'lerle yeni biyoaktifleştirilmiş ürünler, son yıllarda genel olarak hayvan çalışma aşamasının ötesine geçmemiştir. *Augment*TM gibi bu aşamanın ötesine geçen ürünler, insan trombositlerinden (rhTKBF-BB) ve rhKMP'lerden türetilen rekombinant büyüme faktörlerini kullanmıştır (143). Bu ürünler genellikle yapısal bir iskele veya allogreft materyali, kollajen süngerler, titanyum mesh veya β -TFS/HA gibi taşıyıcılarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır (143, 147). Büyüme faktörleri ile biyoaktif ürünlerin kullanımı bilateral maksiller sinüs ogmentasyonu, kret ogmentasyonu, implantın etrafını grefleme ve kemik ve kret defektlerinde kullanım için endikedir (143). Şu anda, hedeflenen kemik rejenerasyonunda BFKİ'lerin etkili kullanımına ilişkin bazı endişeler devam etmektedir. Bunlar, BFKİ'lerin osteokondüktif kapasitesinin olmaması nedeniyle yapısal bir iskelenin dahil edilmesi ihtiyacını ve BF'lerin terapötik zaman çerçevesi boyunca biyoaktivitelerini korurken hedef dokuya ulaşma ihtiyacını içermektedir (141). Bu iki ihtiyacı aynı anda karşılayabilen bir dağıtım yönteminin geliştirilmesi, neredeyse imkânsız olacak kadar zor olarak görülmüştür (147). Önerilen bu endişeleri ele alan stratejiler arasında BF'lerin iskele içinde tutulması, BF'lerin iskeleyle kovalent veya kovalent olmayan bağlanması ve zaman içinde uzun süreli kontrollü salım sağlayan BF rezervuarları olarak mikro/nanopartiküllerin kullanılması yer almaktadır (141).

Sticky bone, otolog fibrin yapıştırıcı kullanılarak büyüme faktörleriyle zenginleştirilmiş bir kemik greft matriksini kullanan yakın zamanda geliştirilmiş başka bir konsepttir (148, 149). Yapışkan kemiğin kullanım amacı kemik defektlerinde kemik greftini stabilize etmek, hızlandırılmış kemik rejenerasyonu sağlamak ve kemik kaybını en aza indirmektir. Bu malzemenin avantajları arasında iyi kalıplanabilirlik, iyi yapısal kararlılık, fibrin ara bağlantıları yoluyla yumuşak doku hücresi göçünün önlenmesi böylece osteojenik progenitör hücreler için seçicilik ve hızlı hücre yapışmasına ve hızlandırılmış iyileşmeye izin veren fibrin ağı vardır (148). Atrofik bir alveolar krette, yapışkan kemik grefti konsantre büyüme faktörü (KBF) membranı veya titanyum mesh ile kombinasyon halinde kullanıldığında, 4 aylık bir süre boyunca üç boyutlu kret rejenerasyonu ile sonuçlanmıştır (148).

İnfüze Edilmiş Canlı Osteojenik Hücreler İçeren Kemik İkameleri

MKH'ler gibi canlı osteojenik progenitör hücreler, yeni kemik oluşumunu uyarmak ve kemik dokunun iyileşmesini arttırmak için osteokondüksiyon ve osteogenezis yoluyla tek başına veya sitokinler, BF'ler, yapı iskelesi taşıyıcıları ve DKM'nin dahil olduğu taşıyıcılar gibi diğer malzemelerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır. MKH'ler, rutin olarak kemik iliğinden türetilen hematopoietik olmayan multipotent hücrelerdir (150). Osteojenik hücelere farklılaşabilmektedirler ve bir yapı iskelesi taşıyıcısı ile kullanıldıklarında büyük kemik defektlerini rejenere edebilmektedirler (151, 152). Çalışmalar, MKH'ler ile biyomühendislik ürünü olan kemik ikame malzemelerinin, tek başına MKH'lerin veya MKH'lerin yokluğunda bir kemik ikame malzemesinin kullanımına kıyasla kemik iyileşmesini ve rejenerasyonunu önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir. Ortaya çıkan yeni kemik, önemli ölçüde iyileştirilmiş biyomekanik performans göstermektedir ve böylece dental implantların başarılı yerleştirilme oranlarını artırmaktadır (153). MKH'lerle doğrudan infüzyon, daha hızlı ve daha tutarlı kemik iyileşmesini destekleyebilmektedir (154).

Dental alanda, periodontal rejenerasyon için multipotent kök hücrelerin kullanımını araştıran çeşitli prelinik çalışmalar yapılmıştır. Cao ve ark. ve Hu ve ark., deneysel domuz modellerindeki periodontal defektlerde çekilmiş üçüncü molar dişlerin pulpasından elde edilen heterolog MKH'lerin hücre tabakaları veya hücre enjeksiyonları şeklinde kullanımının alveoler kemik yüksekliklerinin rejenerasyonunu sırasıyla 52.7 mm ve 32.4 mm artırabildiğini göstermiştir (155-157). Kemik yüksekliklerinin artışıdaki gözlenebilen bu fark, potansiyel olarak hücre tabakalarının 3 boyutlu yapısının yapısal iskelelerinin fizyolojik işlevini taklit etme yeteneğinden kaynaklanmaktadır (155). Park ve ark. deneysel köpek modellerinde heterolog periodontal bağ dokusundan elde edilen ve periodontal defektlere uygulanan MKH'lerin kullanımının, alveoler kemik rejenerasyonunu heterolog diş pulpasından elde edilen MKH'lere göre daha fazla artırdığını bulmuşlardır (155, 158). Dental kullanım için ticari olarak temin edilebilen klinik olarak onaylanmış ürünler arasında, uygun bir iskele ile otolog bir MKH kaynağı kullanan *Bioseed-Oral Bone™* ve *Osteotransplant DENT™* yer alır (159). Bu ürünler, şiddetli atrofik maksillaya implant yerleştirmek için yapılacak ogmentasyonlarda kullanım için endike olmaktadır (160).

Kök hücre eklenmiş ürünlerin sunduğu pek çok faydaya rağmen, transplantasyonun hemen ardından kök hücrelerin hayatta kalma oranlarının düşük olması, yüksek maliyet ve prosedürlerin karmaşıklığı, otojen hücrelerle ilgili üretim güçlükleri, -80 °C'nin altında özel saklama koşullarına duyulan ihtiyaç, uzun bekleme süreleri ve işleme süreleri ve yasal düzenlemeler gibi

çeşitli sınırlamalar devam etmektedir. Bu zorluklar nedeniyle, kök hücre infüzyonlu kemik ikamelerinin kullanımı şu anda rutin olarak uygulanmamaktadır ve spesifik endikasyonlar için kullanımla sınırlandırılmıştır (159).

Sonuç

YKR için kullanılan greft materyalleri, kemik defektlerinin başarılı şekilde tedavi edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Otogreftler, sahip oldukları osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleriyle halen en ideal materyal kabul edilse de, donör bölge morbiditesi ve sınırlı miktarda elde edilebilirliği gibi dezavantajları nedeniyle alternatif greft materyallerine olan ihtiyaç artmaktadır. Bu bağlamda allogreft, ksenogreft, fitojenik, sentetik ve kompozit greftler ile büyüme faktörü içeren veya hücre ile zenginleştirilmiş ürünler gibi farklı materyaller geliştirilmiştir. Her bir greft tipinin klinik kullanım alanları, biyolojik etkinliği, mekanik dayanımı ve rezorpsiyon hızları farklılık göstermekte olup, ideal greft materyali halen araştırma konusudur. Klinik başarı, greft materyalinin biyouyumluluğu kadar, hastaya özgü gereksinimler, defektin özellikleri ve cerrahi teknikle uyumlu olarak seçilmesine bağlıdır. Güncel araştırmalar, biyometrik ve biyoaktif özelliklere sahip materyallerin geliştirilmesiyle, greftleme uygulamalarında hem güvenliği hem de rejeneratif kapasiteyi artırmayı hedeflemektedir.

KAYNAKÇA

1. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt H-P, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1993;13(1).
2. Giannobile W. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*. 1996;19(1):S23-S37.
3. Khan SN, Cammisa Jr FP, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;13(1):77-86.
4. Bhatt RA, Rozental TD. Bone graft substitutes. *Hand clinics*. 2012;28(4):457-68.
5. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive materials*. 2017;2(4):224-47.
6. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ journal of surgery*. 2001;71(6):354-61.
7. Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. *The Journal of foot and ankle surgery*. 1996;35(5):413-7.
8. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2007;19(4):513-21.
9. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials—from space holders to innovative biomaterials. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012;40(8):706-18.
10. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis*. 2012;8(4):114-24.
11. Horch H-H, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;35(8):708-13.
12. Buser D, Hoffmann B, Bernard Jp, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clinical oral implants research*. 1998;9(3):137-50.
13. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2013;5(Suppl 1):S125.
14. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46:92-102.

15. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. *Cranio*. 2009;23(4):125-34.
16. Smith B, Rajchel J. II. Anatomic considerations in mandibular ramus osteotomies. *Modern practice in orthognathic and reconstructive surgery* Philadelphia: WB Saunders. 1992:2347-60.
17. Misch CM. Use of the mandibular ramus as a donor site for onlay bone grafting. *Journal of Oral Implantology*. 2000;26(1):42-9.
18. Misch CM. Autogenous bone: is it still the gold standard? *Implant dentistry*. 2010;19(5):361.
19. Pikos MA. Block autografts for localized ridge augmentation: Part II. The posterior mandible. *Implant dentistry*. 2000;9(1):67-75.
20. Deshpande S, Deshmukh J, Deshpande S, Khatri R, Deshpande S. Vertical and horizontal ridge augmentation in anterior maxilla using autograft, xenograft and titanium mesh with simultaneous placement of endosseous implants. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014;18(5):661.
21. Bostrom MP, Seigerman DA. The clinical use of allografts, demineralized bone matrices, synthetic bone graft substitutes and osteoinductive growth factors: a survey study. *HSS Journal®*. 2005;1(1):9-18.
22. Malinin T, Temple H, Garg A. Bone allografts in dentistry: a review. *Dentistry*. 2014;4(2):1.
23. Amorfini L, Migliorati M, Signori A, Silvestrini-Biavati A, Benedicenti S. Block allograft technique versus standard guided bone regeneration: a randomized clinical trial. *Clinical implant dentistry and related research*. 2014;16(5):655-67.
24. Pendarvis WT, Sandifer JB. Localized ridge augmentation using a block allograft with subsequent implant placement: a case series. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2008;28(5).
25. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset A-M, Benkirane-Jessel N, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *Journal of tissue engineering*. 2018;9:2041731418776819.
26. Winkler T, Sass F, Duda G, Schmidt-Bleek K. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering: The unsolved challenge. *Bone & joint research*. 2018;7(3):232-43.
27. El-Chaar ES. Demineralized bone matrix in extraction sockets: a clinical and histologic case series. *Implant Dentistry*. 2013;22(2):120-6.

28. Uwagie EA, Awasum AC, Kene RC, Chilaka FC. Use of native bovine bone morphogenetic protein extract in healing segmental tibial bone defects in goats. *J Vet Sci Technol*. 2016;7:329.
29. Wong RW, Rabie ABM. Effect of gusuibu graft on bone formation. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;64(5):770-7.
30. Fuentes R, Issa JPM, Iyomasa MM, Oporto G, Prieto R, Borie E, et al. The behavior of demineralized bone matrix (DBM) in post-extraction sockets. *Int j morphol*. 2012;30(2):394-8.
31. Fuentes R, Saravia D, Arias A, Prieto R, Dias F. Mandibular dental implant placement using demineralized bone matrix (DBM). *Biomed Res*. 2017;28:2656-60.
32. Zhang M, Powers Jr RM, Wolfenbarger Jr L. Effect (s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *Journal of periodontology*. 1997;68(11):1085-92.
33. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36(3):S20-S7.
34. Kozusko SD, Riccio C, Goulart M, Bumgardner J, Jing XL, Konofaos P. Chitosan as a bone scaffold biomaterial. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018;29(7):1788-93.
35. Oliveira G, Pignaton TB, de Almeida Ferreira CE, Peruzzo LC, Marcantonio Jr E. New bone formation comparison in sinuses grafted with anorganic bovine bone and β -TCP. *Clinical Oral Implants Research*. 2019;30:483-.
36. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, et al. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant dentistry*. 2006;15(2):197-207.
37. Özkan Y, Akoglu B, Kulak-Özkan Y. Maxillary sinus floor augmentation using bovine bone grafts with simultaneous implant placement: a 5-year prospective follow-up study. *Implant Dentistry*. 2011;20(6):455-9.
38. Uzbek UH, Rahman SA, Alam MK, Gillani SW. Bone forming potential of an-organic bovine bone graft: A cone beam CT study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014;8(12):ZC73.
39. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2014;9(1):1-27.
40. Xu HH, Simon Jr CG. Fast setting calcium phosphate–chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials*. 2005;26(12):1337-48.

41. Nie L, Deng Y, Li P, Hou R, Shavandi A, Yang S. Hydroxyethyl chitosan-reinforced polyvinyl alcohol/biphasic calcium phosphate hydrogels for bone regeneration. *Acs Omega*. 2020;5(19):10948-57.
42. Shavandi A, Bekhit AE-DA, Sun Z, Ali MA. Injectable gel from squid pen chitosan for bone tissue engineering applications. *Journal of sol-gel science and technology*. 2016;77(3):675-87.
43. Jebahi S, Oudadesse H, Saleh GB, Saoudi M, Mesadhi S, Rebai T, et al. Chitosan-based bioglass composite for bone tissue healing: oxidative stress status and antiosteoporotic performance in a ovariectomized rat model. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 2014;31(9):1616-23.
44. Wattanutchariya W, Changkowchai W, editors. Characterization of porous scaffold from chitosan-gelatin/hydroxyapatite for bone grafting. *Proceedings of the international multiconference of engineers and computer scientists*; 2014.
45. Aguilar A, Zein N, Harmouch E, Hafdi B, Bornert F, Offner D, et al. Application of chitosan in bone and dental engineering. *Molecules*. 2019;24(16):3009.
46. Husain S, Al-Samadani KH, Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, et al. Chitosan biomaterials for current and potential dental applications. *Materials*. 2017;10(6):602.
47. Cai Y, Guo J, Chen C, Yao C, Chung S-M, Yao J, et al. Silk fibroin membrane used for guided bone tissue regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;70:148-54.
48. Khan MMR, Tsukada M, Gotoh Y, Morikawa H, Freddi G, Shiozaki H. Physical properties and dyeability of silk fibers degummed with citric acid. *Bioresource technology*. 2010;101(21):8439-45.
49. Cao Y, Wang B. Biodegradation of silk biomaterials. *International journal of molecular sciences*. 2009;10(4):1514-24.
50. Kwon K-J, Seok H. Silk protein-based membrane for guided bone regeneration. *Applied Sciences*. 2018;8(8):1214.
51. Kweon H, Jo Y-Y, Seok H, Kim S-G, Chae W-S, Sapru S, et al. In vivo bone regeneration ability of different layers of natural silk cocoon processed using an eco-friendly method. *Macromolecular Research*. 2017;25(8):806-16.
52. Zafar MS, Al-Samadani KH. Potential use of natural silk for bio-dental applications. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2014;9(3):171-7.
53. Ha Y-Y, Park Y-W, Kweon H, Jo Y-Y, Kim S-G. Comparison of the physical properties and in vivo bioactivities of silkworm-cocoon-derived

- silk membrane, collagen membrane, and polytetrafluoroethylene membrane for guided bone regeneration. *Macromolecular Research*. 2014;22(9):1018-23.
54. Sheikh Z, Hamdan N, Abdallah M-N, Glogauer M, Gryn timer M. Natural and synthetic bone replacement graft materials for dental and maxillofacial applications. *Advanced dental biomaterials*: Elsevier; 2019. p. 347-76.
 55. Sun J-S, Lin C-Y, Dong G-C, Sheu S-Y, Lin F-H, Chen L-T, et al. The effect of Gu-Sui-Bu (*Drynaria fortunei* J. Sm) on bone cell activities. *Biomaterials*. 2002;23(16):3377-85.
 56. Li Y. Local use of iontophoresis with traditional Chinese herbal medicine, eg, Gu-Sui-Bu (*Rhizoma Drynariae*) may accelerate orthodontic tooth movement. *Dental Hypotheses*. 2013;4(2):50.
 57. McPherson R, Vickers P, Slater G. Bone grafting with coralline hydroxyapatite. *EC Dent Sci*. 2019;18:2413-23.
 58. Shavandi A, Wilton V, Bekhit AE-DA. Synthesis of macro and micro porous hydroxyapatite (HA) structure from waste kina (*Evechinus chloroticus*) shells. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2016;65:437-43.
 59. Karaismailoglu T, Tomak Y, Andac A, Ergun E. Comparison of autograft, coralline graft, and xenograft in promoting posterior spinal fusion. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2002;36(2):147-54.
 60. Giuliani A, Manescu A, Larsson E, Tromba G, Luongo G, Piattelli A, et al. In Vivo Regenerative Properties of Coralline-Derived (Biocoral) Scaffold Grafts in Human Maxillary Defects: Demonstrative and Comparative Study with Beta-Tricalcium Phosphate and Biphasic Calcium Phosphate by Synchrotron Radiation X-Ray Microtomography. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2014;16(5):736-50.
 61. Du B, Gao Y, Deng Y, Zhao Y, Lai C, Guo Z, et al. Local delivery of rhVEGF165 through biocoated nHA/coral block grafts in critical-sized dog mandible defects: A histological study at the early stages of bone healing. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(4):4940.
 62. Diaz-Rodriguez P, López-Álvarez M, Serra J, González P, Landín M. Current stage of marine ceramic grafts for 3D bone tissue regeneration. *Marine drugs*. 2019;17(8):471.
 63. Sethmann I, Luft C, Kleebe H-J. Development of phosphatized calcium carbonate biominerals as bioactive bone graft substitute materials, part I: Incorporation of magnesium and strontium ions. *Journal of functional biomaterials*. 2018;9(4):69.

64. Sivakumar M, Manjubala I. Preparation of hydroxyapatite/fluoroapatite-zirconia composites using Indian corals for biomedical applications. *Materials letters*. 2001;50(4):199-205.
65. Damien E, Revell P. Coralline hydroxyapatite bone graft substitute: A review of experimental studies and biomedical applications. *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*. 2004;2(2):65-73.
66. Yukna RA, Yukna CN. A 5-year follow-up of 16 patients treated with coralline calcium carbonate (Biocoral™) bone replacement grafts in infrabony defects. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(12):1036-40.
67. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Japanese dental science review*. 2019;55(1):26-32.
68. Quiñones CR, Hürzeler MB, Schüpbachs P, Kirsch A, Blum P, Caffesse RG, et al. Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and osseointegrated dental implants in monkeys. Part II. Evaluation of porous hydroxyapatite as a grafting material. *Clinical Oral Implants Research*. 1997;8(6):487-96.
69. Galindo-Moreno P, Padial-Molina M, Lopez-Chaichio L, Gutiérrez-Garrido L, Martín-Morales N, O'Valle F. Algae-derived hydroxyapatite behavior as bone biomaterial in comparison with anorganic bovine bone: A split-mouth clinical, radiological, and histologic randomized study in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2020;31(6):536-48.
70. Turhani D, Weissenböck M, Watzinger E, Yerit K, Cvikl B, Ewers R, et al. In vitro study of adherent mandibular osteoblast-like cells on carrier materials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;34(5):543-50.
71. Wanschitz F, Nell A, Patruta S, Wagner A, Ewers R. Influence of three currently used bone replacing materials on the in vitro proliferation of human peripheral blood mononuclear cells. *Clinical Oral Implants Research*. 2005;16(5):570-4.
72. Smiler D, Soltan M, Lee JW. A histomorphogenic analysis of bone grafts augmented with adult stem cells. *Implant dentistry*. 2007;16(1):42-53.
73. Ewers R. Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;63(12):1712-23.
74. Poeschl PW, Ziya-Ghazvini F, Schicho K, Buchta C, Moser D, Seemann R, et al. Application of platelet-rich plasma for enhanced bone regeneration

in grafted sinus. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;70(3):657-64.

75. Thorwarth M, Wehrhan F, Srour S, Schultze-Mosgau S, Felszeghy E, Bader R, et al. Evaluation of substitutes for bone: comparison of microradiographic and histological assessments. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;45(1):41-7.
76. Iezzi G, Degidi M, Piattelli A, Mangano C, Scarano A, Shibli JA, et al. Comparative histological results of different biomaterials used in sinus augmentation procedures: a human study at 6 months. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23(12):1369-76.
77. Kübler A, Neugebauer J, Oh J-H, Scheer M, Zöller JE. Growth and proliferation of human osteoblasts on different bone graft substitutes an in vitro study. *Implant Dentistry*. 2004;13(2):171-9.
78. Zhou AJ-J, Clokie CML, Peel SAF. Bone formation in algae-derived and synthetic calcium phosphates with or without poloxamer. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2013;24(2):354-9.
79. Herr G, Wahl D, Küsswetter W, editors. Osteogenic activity of bone morphogenetic protein and hydroxyapatite composite implants. *Annales Chirurgiae et gynaecologiae Supplementum*; 1993.
80. Luczyszyn SM, Papalexiou V, Novaes Jr AB, Grisi MF, Souza SL, Taba Jr M. Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction. *Implant dentistry*. 2005;14(2):176-84.
81. Kattimani VS, Kondaka S, Lingamaneni KP. Hydroxyapatite—Past, present, and future in bone regeneration. *Bone and Tissue Regeneration Insights*. 2016;7:BTRI. S36138.
82. Ratnayake JT, Mucalo M, Dias GJ. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2017;105(5):1285-99.
83. Dewi AH, Ana ID. The use of hydroxyapatite bone substitute grafting for alveolar ridge preservation, sinus augmentation, and periodontal bone defect: A systematic review. *Heliyon*. 2018;4(10):e00884.
84. Wang H, Leeuwenburgh SC, Li Y, Jansen JA. The use of micro-and nanospheres as functional components for bone tissue regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2012;18(1):24-39.
85. Funda G, Taschieri S, Bruno GA, Grecchi E, Paolo S, Girolamo D, et al. Nanotechnology scaffolds for alveolar bone regeneration. *Materials*. 2020;13(1):201.

86. Sakamoto M. Development and evaluation of superporous hydroxyapatite ceramics with triple pore structure as bone tissue scaffold. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. 2010;118(1380):753-7.
87. Sánchez-Salcedo S, Arcos D, Vallet-Regí M. Upgrading calcium phosphate scaffolds for tissue engineering applications. *Key Engineering Materials*. 2008;377:19-42.
88. Mygind T, Stiehler M, Baatrup A, Li H, Zou X, Flyvbjerg A, et al. Mesenchymal stem cell ingrowth and differentiation on coralline hydroxyapatite scaffolds. *Biomaterials*. 2007;28(6):1036-47.
89. Horowitz RA, Leventis MD, Rohrer MD, Prasad HS. Bone grafting: history, rationale, and selection of materials and techniques. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 2014;35(4 Suppl):1-6; quiz7.
90. Suneelkumar C, Datta K, Srinivasan MR, Kumar ST. Biphasic calcium phosphate in periapical surgery. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 2008;11(2):92.
91. Stavropoulos A, Windisch P, Szendrői-Kiss D, Peter R, Gera I, Sculean A. Clinical and histologic evaluation of granular Beta-tricalcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects: a report on five cases. *Journal of periodontology*. 2010;81(2):325-34.
92. Nakajima Y, Fiorellini JP, Kim DM, Weber HP. Regeneration of standardized mandibular bone defects using expanded polytetrafluoroethylene membrane and various bone fillers. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2007;27(2).
93. Gallinetti S, Canal C, Ginebra MP. Development and characterization of biphasic hydroxyapatite/ β -TCP cements. *Journal of the American Ceramic Society*. 2014;97(4):1065-73.
94. Lee K, Chang J, Kim J, You C, Kwon H, Lee D. The role of osteoclast in resorption of hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate coating layer. *Key Eng Mater*. 2009;396:81-4.
95. Spivak JM, Hasharoni A. Use of hydroxyapatite in spine surgery. *European Spine Journal*. 2001;10(2):S197-S204.
96. Saikia K, Bhattacharya T, Bhuyan S, Talukdar D, Saikia S, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects. *Indian journal of orthopaedics*. 2008;42(2):169.
97. Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2014;25(10):2445-61.

98. Skallevoid HE, Rokaya D, Khurshid Z, Zafar MS. Bioactive glass applications in dentistry. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):5960.
99. Esfahanizadeh N, Nourani MR, Bahador A, Akhondi N, Montazeri M. The anti-biofilm activity of nanometric zinc doped bioactive glass against putative periodontal pathogens: An in vitro study. *Biomedical glasses*. 2018;4(1):95-107.
100. Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans. *Journal of periodontology*. 1998;69(9):1027-35.
101. Wang KC, Yang SS. Clinical Application of Unigraft® In the Treatment Of Human Periodontal Defects. 2005.
102. Krishnan V, Lakshmi T. Bioglass: A novel biocompatible innovation. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2013;4(2):78.
103. Hench L, Hench JW, Greenspan D. Bioglass: a short history and bibliography. *Journal of the Australasian Ceramic Society*. 2004;40(1):1-42.
104. Ezzat AE, El-Shenawy HM. Repair of cleft alveolar bone with bioactive glass material using Z-plasty flap. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2015;5(3):211.
105. El Shazley N, Hamdy A, El-Eneen H, El Backly R, Saad M, Essam W, et al. Bioglass in alveolar bone regeneration in orthodontic patients: randomized controlled clinical trial. *JDR Clinical & Translational Research*. 2016;1(3):244-55.
106. Xie C, Lu H, Li W, Chen F-M, Zhao Y-M. The use of calcium phosphate-based biomaterials in implant dentistry. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2012;23(3):853-62.
107. O'Hara R, Dunne N, Orr J, Buchanan F, Wilcox R, Barton D. Optimisation of the mechanical and handling properties of an injectable calcium phosphate cement. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2010;21(8):2299-305.
108. Khairoun I, Boltong M, Driessens F, Planell J. Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1998;9(8):425-8.
109. Burguera EF, Xu HH, Sun L. Injectable calcium phosphate cement: Effects of powder-to-liquid ratio and needle size. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The*

- Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. 2008;84(2):493-502.
110. Xu HH, Wang P, Wang L, Bao C, Chen Q, Weir MD, et al. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone research*. 2017;5(1):1-19.
 111. Sukumar S, Drízhál I, Paulusová V, Bukac J. Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulphate in combination with beta-tricalcium phosphate: clinical observations two years post-surgery. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2011;54(1):13-20.
 112. Kutkut A, Andreana S. Medical-grade calcium sulfate hemihydrate in clinical implant dentistry: a review. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2010;20(4).
 113. Maragos P, Bissada NF, Wang R, Cole BP. Comparison of three methods using calcium sulfate as a graft/barrier material for the treatment of Class II mandibular molar furcation defects. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2002;22(5).
 114. Evaniew N, Tan V, Parasu N, Jurriaans E, Finlay K, Deheshi B, et al. Use of a calcium sulfate–calcium phosphate synthetic bone graft composite in the surgical management of primary bone tumors. *Orthopedics*. 2013;36(2):e216-e22.
 115. Kumar Y, Nalini K, Menon J, Patro DK, Banerji B. Calcium sulfate as bone graft substitute in the treatment of osseous bone defects, a prospective study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(12):2926.
 116. Hak DJ. The use of osteoconductive bone graft substitutes in orthopaedic trauma. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2007;15(9):525-36.
 117. Baranes D, Kurtzman GM. Biphasic calcium sulfate as an alternative grafting material in various dental applications. *Journal of Oral Implantology*. 2019;45(3):247-55.
 118. Mukherji A, Rath SK. Calcium sulfate in periodontics: A time tested versatile alloplast. *Journal of the Scientific Society*. 2016;43(1):18.
 119. Fuchs JR, Nasser BA, Vacanti JP. Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(2):577-91.
 120. Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Taut AD, Lanis A, Kang B, et al. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dental Materials*. 2015;31(4):317-38.
 121. Yan J, Li J, Runge MB, Dadsetan M, Chen Q, Lu L, et al. Cross-linking characteristics and mechanical properties of an injectable biomaterial

- composed of polypropylene fumarate and polycaprolactone co-polymer. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2011;22(4-6):489-504.
122. Danoux CB, Barbieri D, Yuan H, de Bruijn JD, van Blitterswijk CA, Habibovic P. In vitro and in vivo bioactivity assessment of a polylactic acid/hydroxyapatite composite for bone regeneration. *Biomater*. 2014;4(1):e27664.
 123. Fairag R, Rosenzweig DH, Ramirez-Garcialuna JL, Weber MH, Haglund L. Three-dimensional printed polylactic acid scaffolds promote bone-like matrix deposition in vitro. *ACS applied materials & interfaces*. 2019;11(17):15306-15.
 124. Kashirina A, Yao Y, Liu Y, Leng J. Biopolymers as bone substitutes: A review. *Biomaterials science*. 2019;7(10):3961-83.
 125. Ai C, Sheng D, Chen J, Cai J, Wang S, Jiang J, et al. Surface modification of vascular endothelial growth factor-loaded silk fibroin to improve biological performance of ultra-high-molecular-weight polyethylene via promoting angiogenesis. *International journal of nanomedicine*. 2017;12:7737.
 126. Guduric V, Metz C, Siadous R, Bareille R, Levato R, Engel E, et al. Layer-by-layer bioassembly of cellularized polylactic acid porous membranes for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2017;28(5):1-11.
 127. Xie Y, Li S, Zhang T, Wang C, Cai X. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress. *International journal of oral science*. 2020;12(1):1-12.
 128. Briguglio F, Falcomatà D, Marconcini S, Fiorillo L, Briguglio R, Farronato D. The use of titanium mesh in guided bone regeneration: a systematic review. *International journal of dentistry*. 2019;2019.
 129. Wu Y, Wang Y, Zhao D, Zhang N, Li H, Li J, et al. In vivo study of microarc oxidation coated Mg alloy as a substitute for bone defect repairing: Degradation behavior, mechanical properties, and bone response. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;181:349-59.
 130. Nabyouni M, Brückner T, Zhou H, Gbureck U, Bhaduri SB. Magnesium-based bioceramics in orthopedic applications. *Acta biomaterialia*. 2018;66:23-43.
 131. Liu C, Wan P, Tan LL, Wang K, Yang K. Preclinical investigation of an innovative magnesium-based bone graft substitute for potential orthopaedic applications. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2014;2(3):139-48.

132. Abshagen K, Schrodi I, Gerber T, Vollmar B. In vivo analysis of biocompatibility and vascularization of the synthetic bone grafting substitute NanoBone®. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2009;91(2):557-66.
133. Bienengräber V, Gerber T, Henkel K-O, Bayerlein T, Proff P, Gedrange T. The clinical application of a new synthetic bone grafting material in oral and maxillofacial surgery. *Folia morphologica*. 2006;65(1):84-8.
134. Eldibany R, Shokry M. The effect of Nanobone® in combination with platelet rich fibrin on bone regeneration following enucleation of large mandibular cysts. *Tanta Dental Journal*. 2014;11(2):100-8.
135. Seifi M, Arayesh A, Shamloo N, Hamed R. Effect of nanocrystalline hydroxyapatite socket preservation on orthodontically induced inflammatory root resorption. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2015;16(4):514.
136. Fairbairn P, Leventis M. Protocol for bone augmentation with simultaneous early implant placement: a retrospective multicenter clinical study. *International Journal of Dentistry*. 2015;2015.
137. Squier C, Collins P. The relationship between soft tissue attachment, epithelial downgrowth and surface porosity. *Journal of Periodontal Research*. 1981;16(4):434-40.
138. Coetzee AS. Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate. *Archives of otolaryngology*. 1980;106(7):405-9.
139. Kim CK, Choi EJ, Cho KS, Chai JK, Wikesjö UM. Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium carbonate implant and guided tissue regeneration. *Journal of periodontology*. 1996;67(12):1301-6.
140. Ucer C, Mangham D, Coulton L. Clinical and histological results of socket preservation using Fortoss Vital: 554 Posters-Tissue Augmentation and Engineering. *Clin Oral Implant Res*. 2012;23:256-7.
141. Oliveira ÉR, Nie L, Podstawczyk D, Allahbakhsh A, Ratnayake J, Brasil DL, et al. Advances in growth factor delivery for bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):903.
142. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing*. 2013;10(1):1-10.
143. Cicciù M. Growth factor applied to oral and regenerative surgery. *MDPI*; 2020. p. 7752.
144. Anand U, Mehta D. Evaluation of immediately loaded dental implants bioactivated with platelet-rich plasma placed in the mandibular posterior

- region: A clinico-radiographic study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(1):89.
145. Gentile P, Bottini DJ, Spallone D, Curcio BC, Cervelli V. Application of platelet-rich plasma in maxillofacial surgery: clinical evaluation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2010;21(3):900-4.
 146. Cabbar F, Güler N, Kürkcü M, Işeri U, Şençift K. The effect of bovine bone graft with or without platelet-rich plasma on maxillary sinus floor augmentation. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;69(10):2537-47.
 147. Sallent I, Capella-Monsonís H, Procter P, Bozo IY, Deev RV, Zubov D, et al. The few who made it: commercially and clinically successful innovative bone grafts. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020;8:952.
 148. Sohn D-S, Huang B, Kim J, Park WE, Park CC. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (Sticky bone) and CGF-enriched fibrin membrane in Implant Dentistry. *J Implant Adv Clin Dent*. 2015;7(10):11-8.
 149. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;55(11):1294-9.
 150. Bruder SP, Kraus KH, Goldberg VM, Kadiyala S. The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *JBJS*. 1998;80(7):985-96.
 151. Kok IJD, Drapeau SJ, Young R, Cooper LF. Evaluation of mesenchymal stem cells following implantation in alveolar sockets: a canine safety study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(4).
 152. Dallari D, Fini M, Stagni C, Torricelli P, Nicoli Aldini N, Giavaresi G, et al. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination. *Journal of Orthopaedic Research*. 2006;24(5):877-88.
 153. Bertolai R, Catelani C, Aversa A, Rossi A, Giannini D, Bani D. Bone graft and mesenchymal stem cells: clinical observations and histological analysis. *Clinical cases in mineral and Bone Metabolism*. 2015;12(2):183.
 154. Kahle M, Wiesmann H-P, Berr K, Depprich RA, Kübler NR, Naujoks C, et al. Embryonic stem cells induce ectopic bone formation in rats. *Bio-medical materials and engineering*. 2010;20(6):371-80.
 155. Amghar-Maach S, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés MÁ. Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2019;11(4):e373.

156. Hu J, Cao Y, Xie Y, Wang H, Fan Z, Wang J, et al. Periodontal regeneration in swine after cell injection and cell sheet transplantation of human dental pulp stem cells following good manufacturing practice. *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):1-11.
157. Cao Y, Liu Z, Xie Y, Hu J, Wang H, Fan Z, et al. Adenovirus-mediated transfer of hepatocyte growth factor gene to human dental pulp stem cells under good manufacturing practice improves their potential for periodontal regeneration in swine. *Stem cell research & therapy*. 2015;6(1):1-13.
158. Park J-Y, Jeon SH, Choung P-H. Efficacy of periodontal stem cell transplantation in the treatment of advanced periodontitis. *Cell transplantation*. 2011;20(2):271-86.
159. Deev R, Drobyshev A, Bozo I, Isaev A. Ordinary and activated bone grafts: applied classification and the main features. *BioMed Research International*. 2015;2015.
160. Ducheyne P. *Comprehensive biomaterials*: Elsevier; 2015.

18. Bölüm

Rab GTPaz'lar ve Kanser

Murat SERİLMEZ ¹

1. Giriş

Rab GTPaz'lar, küçük GTP bağlayıcı protein ailesinin en büyük alt grubunu oluşturur ve hücre içi vezikül taşınımının temel düzenleyicilerindendir. GTP'ye bağlı aktif form ile GDP'ye bağlı inaktif form arasında geçiş yaparak organeller arasında proteinlerin ve lipidlerin doğru yönlendirilmesini sağlarlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Rab proteinlerinin çeşitli kanser türlerinde hücre proliferasyonu, göç, invazyon ve metastaz gibi süreçleri düzenlediğini göstermektedir. Rab protein ailesi, evrimsel olarak oldukça korunan ve benzer dizilere sahip üyelerden oluşur. Rab proteinleri, yüksek derecede korunan G domainleri ile amino ve karboksil uçlarında değişken diziler ve uzunluklar içerir. G domaini, beş alfa-heliks bölgesi, altı beta-tabaka, beş halkasal peptitten oluşur ve bu domain içinde iki “switch” (anahtar) bölgesi (I ve II) bulunur. Bu bölgeler, diğer düzenleyici faktörlerin Rab proteinleriyle etkileşim kurduğu alanlardır (Zerial M ve ark., 2021).

Rab proteinlerinin karboksil terminalinde farklı membran lokalizasyon yapıları vardır. Bu yapılardan bazıları, izopentenilasyon substratı olan iki sistein içerir. Bu modifikasyon, Rab proteinlerini hidrofobik hale getirir ve bu özellik, Rab proteinlerinin membranlara reversibl yapışması için gereklidir. Rab proteinleri, taşıyıcı veziküllerin tutunması ve füzyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ras GTPaz'larının ortak özelliği, GTP moleküllerini moleküler anahtarlar gibi kullanmalarıdır. Rablar, GDP bağlı formda genellikle sitoplazmada bulunurken, GTP bağlı formda hücre membranı, iç membranlar ve taşıyıcı vezikül membranları üzerinde yer alır (Goody ve ark., 2005). Rab GTPaz'ların aktivitesi, GEF (Guanin Nükleotid Değişim Faktörleri) ve GAP (GTPaz Aktive Proteinleri) tarafından kontrol edilir. GEF'ler GDP'nin GTP ile yer değiştirmesini katalize ederek Rab proteinlerini aktif forma (GTP bağlı) geçirir (Hutagalung ve ark., 2011). Buna karşılık, Rab proteinlerinin GTP bağlı formdan GDP bağlı forma dönüşümü, hem Rabların kendi içsel GTPaz aktivitesi hem de GAP'lar tarafından katalize edilir (Stenmark ve ark., 2009).

¹ Dr Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji ABD
<https://orcid.org/0000-0001-8502-2505>, murat.serilmez@istanbul.edu.tr

Bazı GAP'lar spesifik Rab proteinlerini düzenler. Örneğin, TBC1 domain ailesinden üye 30 (TBC1D30) sadece Rab8'i inaktive ederken, bazı GAP'lar birden fazla Rab proteinini hedef alır. Örneğin, TBC1 domain ailesinden üye 4 (TBC1D4) Rab2A, Rab8, Rab10 ve Rab14'ü inaktive eder. Rab proteinlerini aktive eden GEF'ler Sec2p DENN ve Vps9p gibi spesifik domain özelliklerine göre farklı gruplara ayrılır. Bazı GEF'lerin Rab kaskadlarıyla ilişkili olduğu ve bir Rab proteinini tarafından diğerini aktive etmek için hücre membranına özellikle aktarıldığı bilinmektedir. Örneğin, Ypt32/Rab11, Sec2/Rabin8 GEF'lerini hücre membranına çekerek Sec4/Rab8'in aktivasyonunu sağlar **(Feng, S ve ark., 2012).**

Kanser, tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olup, hücresel düzeyde çok sayıda sinyal yolunun ve biyolojik mekanizmanın bozulmasıyla karakterize edilen kompleks bir hastalık grubudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, hücre içi taşıma mekanizmalarının, özellikle vezikül aracılı taşınımın, kanser gelişimi ve ilerlemesi üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bu taşıma süreçlerinin başlıca düzenleyicilerinden biri olan Rab GTPaz protein ailesi, küçük GTP bağlayıcı protein süper ailesinin en büyük üyelerinden biridir. Rab GTPaz'lar, GTP'ye bağlandıklarında aktif hale geçerek vezikül taşınımı, organel pozisyonlanması, endozomal geri dönüşüm ve hücre iskeleti organizasyonu gibi süreçlerde görev alırlar. Rab proteinlerinin hücre içi sinyal iletimini ve membran trafiğini düzenlemeleri, onları kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu, metastazı ve tedaviye direnç geliştirmesi gibi kritik olaylarla ilişkilendirmiştir.

Bu derlemede, Rab GTPaz'ların moleküler mekanizmaları, kanser tiplerine göre rolleri, ilişkili sinyal yolları, metastaz ve ilaç direncindeki etkileri ile klinik potansiyelleri detaylı biçimde ele alınacaktır **(Hu, Y ve ark., 2023).**

2. Rab GTPaz'ların Moleküler Mekanizması

Rab GTPaz'lar, yaklaşık 20–25 kDa büyüklüğünde olan küçük GTP bağlayıcı proteinlerdir ve Ras süper ailesinin bir alt grubunu oluştururlar. Bugüne kadar insan hücrelerinde 60'tan fazla Rab üyesi tanımlanmıştır. Bu proteinler, vezikül oluşumu, taşınması, hedef membranlara kenetlenmesi ve kaynaşma (füzyon) süreçlerinin düzenlenmesinde görev alırlar. Rab proteinleri, GTP bağladıklarında aktif hale gelir ve hedef organellerle etkileşerek taşıma süreçlerini başlatırlar. GEF (Guanin değişim faktörleri), GAP (GTPaz aktivasyon proteinleri) ve GDI (Guanin nükleotid disosiasyon inhibitörleri) gibi düzenleyici proteinler aracılığıyla Rab'ların döngüsü kontrol edilir. Bu mekanizma sayesinde hücre zarı geri dönüşümü, endozom taşınımı, lizozomal hedefleme ve sekresyon süreçleri yönetilir **(Stenmark, H ve ark., 2009).**

2.1 GTP/GDP Döngüsü

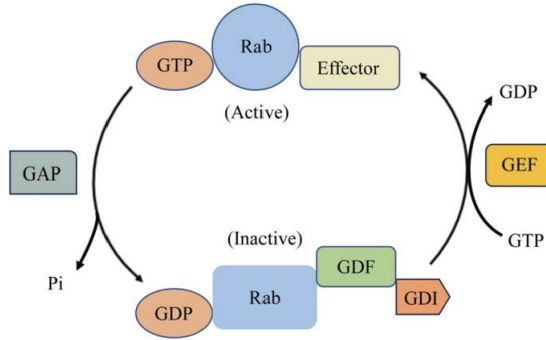
Rab proteinleri, GTP'ye bağlı aktif formda ya da GDP'ye bağlı inaktif formda bulunabilir. Bu geçiş aşağıdaki düzenleyici proteinler aracılığıyla sağlanır:

GEF (Guanin Değişim Faktörleri): GDP'nin GTP ile yer değiştirmesini sağlayarak Rab'ı aktif hâle getirir.

GAP (GTPaz Aktive Edici Proteinler): Rab'ın GTP'yi hidroliz etmesini sağlayarak inaktive eder.

GDI (Guanin Nükleotid Dissosiasyon İnhibitörü): Sitoplazmada Rab proteinini stabil tutar ve membrana taşınmasını düzenler.

Bu döngü, Rab'ın spesifik hücresel görevini gerçekleştirmesi için kritik öneme sahiptir (**Barr, F ve ark., 2013; Blümer, J ve ark., 2013**). (**Şekil 1**).



Şekil 1: Rab Proteinlerinin GTP/GDP Döngüsü

2.2 Hücre İçi Taşınımın Kontrolü

Aktifleşmiş Rab, efektör proteinleri aracılığıyla vezikülün yönlendirilmesini ve kaynaşmasını kontrol eder. Bu süreçler, büyüme faktörü reseptörlerinin (örneğin Epitelyal Büyüme Faktörü), integrinlerin ve diğer membran proteinlerinin yeniden dağılımında kritik rol oynar. Dolayısıyla Rab'lar, hücresel sinyalizasyonun yoğunluğunu ve süresini de etkileyebilir.

3. Kanslerle İlişkili Rab GTPaz'lar

Rab GTPaz'lar, farklı kanser türlerinde hücre büyümesi, invazyon, metastaz, anjiyogenez ve tedaviye direnç gibi çeşitli süreçlere katkı sağlamaktadır. Bu proteinlerin işlevi, ekspresyon düzeyleri ve alt hücresel lokalizasyonları kanserin davranışını doğrudan etkileyebilmektedir. Aşağıda sık çalışılan bazı Rab proteinlerinin öne çıktığı kanser türleri özetlenmiştir. Rab GTPaz'lar doğrudan reseptör taşıma, endozomal geri dönüşüm, lizozomal yıkım ve eksozomal salınım gibi süreçleri etkileyerek pek çok onkogenik sinyal yolunun dengesini

değiştirebilir. Bu etkiler, hem tümör oluşumunu tetikleyebilir hem de tedaviye direnç geliştirilmesine zemin hazırlayabilir.

3.1 Rab GTPaz'lar ve Kanser

Ras, Ral ve Rho GTPaz'larının onkogenезin (kansер oluşumu) süreçlerindeki rolleri iyi belgelenmiştir. Ancak, birçok Rab proteini de çeşitli kanserlerin ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır çünkü membran trafiği, özellikle hücre polaritesinin kaybı ve tümör hücrelerinin metastatik dönüşümünde kanser biyolojisinde kritik bir öneme sahiptir. Örneğin; Rab5'in insan akciğer adenokarsinomunda malign ve metastatik hücrelerde yukarı regülasyonu, Rab1'in dil skuamöz hücre karsinomlarında ve Rab3'ün sinir sistemi kanserlerinde artışı gözlemlenmiştir. Rab5, reseptör aracılı endositozdaki rolü nedeniyle uygun bir hedef olarak kabul edilmektedir. Rab5 fonksiyonunun modülasyonu, büyüme faktörlerinden gelen sinyalleri önemli ölçüde değiştirebilir ve Rab5a'nın hem yukarı hem de aşağı regülasyonu farklı dokularda kansere bağlıdır. (Li, X ve ark., 2021; Hu, Y ve ark., 2023).

Kanserle ilişkilendirilen Rab proteinleri arasında en iyi karakterize edilen örnek Rab25'dir. Rab25, epitelyal hücrelerde apikal endositoz ve trans-sitoz süreçlerini düzenleyen Rab11'e yakın bir Rab ailesi üyesidir. Rab25 geni içeren kromozomal bölgenin amplifikasyonu nedeniyle bazı over ve meme kanserlerinde Rab25 ekspresyonu artmıştır. Bu artış, ilgili kanserlerin daha agresif formları ve hastaların daha düşük sağkalım oranları ile ilişkilidir. Son çalışmalar, Rab25 ile β 1-integrin alt birimi arasında bir etkileşim olduğunu ve bu etkileşimin, tümör hücrelerinin üç boyutlu ekstraselüler matrikse invazyonunu desteklemek için gerekli olduğunu göstermiştir. Rab25, invazif psödopodun ucunda α 5 β 1-integrin heterodimerlerinin bir havuzunu tutarak etkin integrin geri dönüşümünü kolaylaştırmakta ve psödopodun ekstraselüler ortamla stabil bağlanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle, Rab25 tümör başlatımında değil, tümörün invazif özellik kazanarak ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. (Goldenring, JR ve ark., 2013).

3.2. Klinik Örnekler ve Bulgular

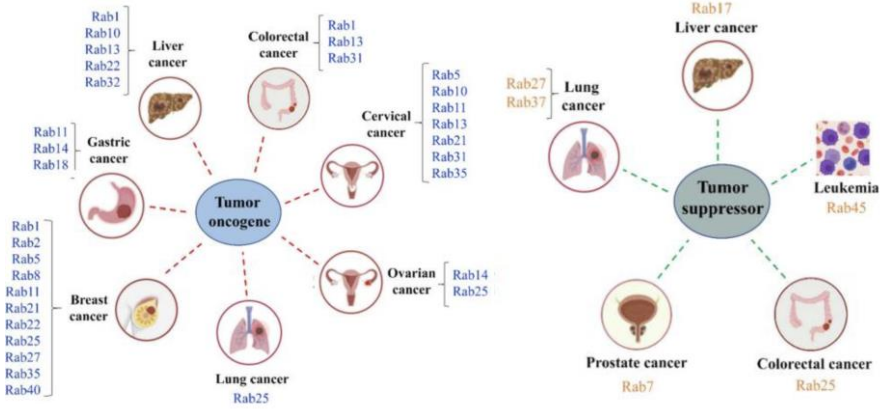
Rab25: Meme ve over kanserinde Rab25'in aşırı ekspresyonu, hücrelerin invaziv kapasitesini artırarak kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Rab25, integrin geri dönüşümünü düzenleyerek hücre göçünü artırabilir (Zhang, H ve ark., 2022).

Rab27A/B: Melanom hücrelerinde Rab27A ekspresyonunun yüksek olması, artan eksozom üretimi ile bağlantılı bulunmuştur. Bu eksozomlar, çevre dokularda metastazı kolaylaştırıcı etkiler gösterir (Ostrowski, M ve ark., 2010).

Rab5: Kolorektal kanserde Rab5'in artan ekspresyonu, EGF reseptör sinyalinin uzamasına neden olarak hücre proliferasyonunu artırabilir (**Lo, HH ve ark., 2021**).

Rab7: Pankreas ve hepatoselüler kanserde Rab7'nin otofajiyi destekleyerek stres koşullarında tümör hücrelerinin hayatta kalmasına katkı sağladığı bildirilmiştir. (**Gao, M ve ark., 2020**). (**Şekil 2**).

Rab GTPaz	İlgili Kanserler	Görevleri
Rab25	Meme, over, mide kanseri	Hücre proliferasyonu, invazyon ve kötü prognoz ile ilişkili
Rab27A/B	Melanom, meme, pankreas	Ekzosom salınımı, metastaz ve tümör mikroçevresi
Rab5	Akciğer, kolon, mide	Endozomal taşıyım
Rab7	Prostat, pankreas	Otofaji ve geç endozom/lizozom taşıyımını
Rab10	Kolon, pankreas, glioblastom	Otolizozom oluşumu, hücre göçü ve invazyon
Rab11	Prostat, mide, over	Hücre polaritesi ve invazyon
Rab1B	Karaciğer, mide kanseri	Vezikül taşıyımını, tümör büyümesi
Rab35	Akciğer, meme	Sitokin salınımı ve bağışıklık regülasyonu
Rab3D	Prostat, over	Hücre invazyonu, kemik metastazı



Şekil 2: Rab GTPaz'lar ve ilgili kanserler

Meme Kanseri: Rab GTPaz'ları, meme kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde çok yönlü roller üstlenir. Rab2A'nın aşırı ekspresyonu, meme kanserinde tümör büyümesini destekler ve metastatik potansiyeli artırır. Bu süreç, Erk1/2 ve Zeb1 sinyal yollarının aktive edilmesiyle bağlantılıdır (**Dong ve ark., 2015**). Rab27B, invaziv östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri hücrelerinde endozomal taşıma ve lizozomal sekresyon süreçlerini artırarak tümör hücre göçünü ve invazyonunu kolaylaştırır (**Hendrix ve ark., 2010**). Rab5, Rab7, Rab9, Rab11 gibi endozomal yollara ait Rab proteinlerinin düzensiz ekspresyonu, endositozun bozulmasına ve hücre yüzeyinde büyüme faktörü reseptörlerinin birikimine yol açar. Bu birikim, hücre proliferasyonunu tetikleyerek tümör büyümesini teşvik eder (**Bucci ve ark., 1992**). Rab25'in meme kanseri üzerindeki etkisi azı çalışmalarda Rab25, invazyonu artırarak metastazı destekleyen onkojenik bir rol üstlenirken; bazı alt tiplerde ise hücre polariteyi koruyarak tümör baskılayıcı işlev gösterebilir (**Cheng ve ark., 2004; Caswell ve ark., 2007**). Ayrıca Rab40b'nin MMP2 ve MMP9 gibi matriks metalloproteinazların sekresyonunu kontrol etmesi, hücre dışı matriksin yeniden şekillendirilmesi yoluyla tümör hücrelerinin invazyon kabiliyetini artırır (**Jacob ve ark., 2013**). Bu veriler, Rab proteinlerinin meme kanserinde hücre göçü, invazyon, endositoz, sekresyon ve hücre polaritesi gibi birçok mekanizmanın düzenlenmesinde önemli roller oynadığını göstermektedir.

Mesane Kanseri: Mesane kanseri, genellikle idrar yolu epitelinin kaynaklanan ve yüksek nüks oranına sahip bir ürolojik malignitedir. Erken tanı ve etkin tedaviye rağmen, ileri evrelerde invazyon ve metastaz riski yüksektir (**Smith ve ark., 2022**).

Rab GTPaz ailesinin üyeleri, mesane kanserinde hücre göçü, invazyon ve tümör ilerlemesinde önemli düzenleyiciler olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle Rab5 ve Rab21'in mesane kanseri hücrelerinde ekspresyonunun arttığı ve bu artışın tümör hücresi migrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır (Lee ve ark., 2021).

Rab5 aktivitesinin artması, hücre içi vezikül trafiği aracılığıyla hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörü reseptörlerinin düzenlenmesini sağlayarak, hücrelerin invazyon kapasitesini artırmaktadır. Rab5'in inhibisyonu ise mesane kanseri hücrelerinde göç ve invazyon yeteneğini belirgin şekilde azaltmaktadır (Wang ve ark., 2019). Diğer taraftan, Rab21 hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde rol oynayarak hücre hareketliliğini artırmakta, integrinlerin endositoz ve yeniden yüzeye taşınması süreçlerini kontrol etmektedir. Bu sayede Rab21, mesane kanseri hücrelerinin invazif potansiyelini artırmaktadır (Chen ve ark., 2020). Ayrıca, Rab27A'nın mesane kanserinde eksozom salınımını düzenleyerek tümör mikroçevresinde immün modülasyon ve kemoterapi direnci gibi süreçlerde etkili olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 2023). Bu bulgular, Rab GTPaz'ların mesane kanseri patogenezinde ve tedavi direncinde kritik rol oynadığını ve bu proteinlerin biyobelirteç veya hedef molekül olarak değerlendirilmesinin potansiyel fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

Pankreas Kanseri: Pankreas adenokarsinomu (PDAC), pankreas kanserlerinin en yaygın türüdür ve yüksek mortalite oranı ile karakterizedir. Hastalığın agresif doğası, geç tanı ve tedaviye direnç sebebiyle prognozu genellikle kötü seyretmektedir (Siegel ve ark., 2023). Son çalışmalar, Rab GTPaz ailesinin pankreas kanseri gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Özellikle Rab25 ve Rab27 üyelerinin pankreas kanserinde hücre proliferasyonu, göç, invazyon ve metastaz süreçlerinde kritik etkileri olduğu belirlenmiştir (Kim ve ark., 2022). Rab25'in aşırı ekspresyonu, pankreas kanseri hücrelerinde invazyonu ve metastazı teşvik etmekte, bu süreçte hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesinde rol alan metalloproteazların (MMP'ler) salgılanmasını artırmaktadır (Liu ve ark., 2021). Rab25 ayrıca, hücre içi sinyal iletim yollarını modüle ederek, özellikle PI3K/AKT ve MAPK yollarının aktivasyonuna katkı sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2020). Öte yandan, Rab27 ailesi üyeleri, pankreas kanseri hücrelerinde eksozom salınımını düzenleyerek tümör mikroçevresini etkiler ve böylece tümörün bağışıklık sisteminden kaçışını kolaylaştırır (Wang ve ark., 2019). Rab27A ve Rab27B'nin özellikle eksozom aracılı inter hücrel iletişimde önemli olduğu, bu sayede tümör ilerlemesini ve kemoterapi direncini artırdığı raporlanmıştır (Chen ve ark., 2023). Ek olarak, Rab GTPaz'ların pankreas kanserinde otophagy (otofaji) süreçlerinin

düzenlenmesinde de etkili olduğu bilinmektedir. Bu mekanizma, tümör hücrelerinin stres altında hayatta kalmasını sağlar ve tedaviye direnç gelişiminde rol oynar (Xu ve ark., 2021). Sonuç olarak, pankreas kanserinde Rab GTPaz'ların hem tümör hücresi davranışlarının düzenlenmesi hem de tümör mikroçevresi ile etkileşimde kritik rol oynadığı, bu nedenle hedefe yönelik tedavi stratejilerinde Rab proteinlerinin potansiyel biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Park ve ark., 2022).

Rahim Ağzı (Serviks) Kanseri: Serviks kanseri, kadınlarda en yaygın görülen tümörlerden biridir. 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 604.000 yeni serviks kanseri vakası ve 342.000 ölüm vakası bildirilmiştir (Huang ve ark., 2022). Daha önce yapılan bir çalışmada, Rab5a ekspresyonunun serviks kanseri dokularında arttığı ve Rab5a'nın susturulmasının (knockdown) kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve invazyonunu belirgin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Rab5a ekspresyonunun yokluğu, integrinlerin montajını ve aktivitesini ve aynı zamanda FAK ve paxillin gibi aşağı akım sinyal moleküllerinin fosforilasyonunu baskılamaktadır (Liu ve ark., 2011).

Rab11 ve Rac1 aktivasyonu, hipoksik koşullarda serviks kanseri hücrelerinin göçünü ve invazyonunu teşvik edebilir (Xu ve ark., 2017). Ayrıca, hipoksi koşulları Rab11 bağımlı bir mekanizma ile hücre yüzeyindeki $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunu anlamlı şekilde artırmaktadır. Rab31, serviks kanseri dokularında aşırı eksprese olur ve epitel-mezenkimal geçişi (EMT) teşvik ederek ve MAPK6 bağımlı bir şekilde hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini etkileyerek serviks kanseri hücrelerinin göçünü ve invazyonunu artırır. Ayrıca, Rab31'in susturulması, xenograft fare modelinde tümör büyümesini ve metastazı MAPK6 aracılığıyla baskılamaktadır (Huang ve ark., 2022).

Kolorektal Kanser: Kolorektal kanser (CRC), dünya çapında en sık görülen üçüncü malignite olup, tümör oluşum yolları farklılık gösteren histolojik olarak heterojen hastalık grubunu oluşturur. Son on yılda, dizileme teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte, CRC'nin başlangıcı ve ilerlemesinin ardındaki moleküler karmaşıklığı ortaya koymaya yönelik önemli çalışmalar yapılmıştır. Rab3C'nin yüksek düzeyde eksprese olması, IL-6 sekresyonunu ekzositotik yolla düzenleyerek ve JAK2-STAT3 sinyal yolunu aktive ederek tümör metastazını artırmakta ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, JAK2'ye özgü bir inhibitör olan Ruxolitinib, Rab3C aşırı eksprese eden CRC hücrelerinde STAT3 fosforilasyonunu ve hücre göçünü azaltmaktadır (Chang ve ark., 2017).

CRC hücrelerinde, StRIP3 peptidi, Rab8A'nın GppNHp bağlayan aktif formuna özgül olarak bağlanarak Rab8A'nın efektör etkileşimlerini baskılamaktadır. Bu bağlanma, Rab8A'nın bilinen efektörü olan OCRL1 ile karşılaştırılabilir bir afinitesi olduğunu göstermektedir (Spiegel ve ark., 2014).

Bu strateji, Rab proteinlerinin efektör bağlanması hedeflenmesinde yeni bir yol sunabilir. Rab11'in, E-kaderin ile etkileşime girdiği gösterilmiştir ve her iki molekül de CRC'de kötü sağkalım süresi göstergeleri olarak tanımlanmıştır. Rab11'in aşırı ekspresyonu, artan E-kaderin dağılımı yoluyla hücreler arası bağlantıları kuvvetlendirerek hücre göçünü teşvik etmektedir. Buna ek olarak, Rab11'in aşırı eksprese edildiği kolon kanseri hücrelerinde Rac1 aktivitesi artmakta ve MMP2 ekspresyonu yükselmektedir (**Chung ve ark., 2016**). Rab13'ün, CRC'de KRAS-bağımlı bir mekanizma ile küçük ekstraselüler vezikül (sEV) sekresyonunu düzenlediği doğrulanmış olup, bu durum hücre çoğalmasını ve tümör oluşumunu teşvik etmektedir. Rab13 eksikliği bu etkileri bloke etmektedir (**Hinger ve ark., 2020**). Ayrıca, Rab31'in, kanserle ilişkili fibroblastlarda (CAF) aşırı ekspresyonu, kolorektal kanser hücrelerinde HGF/MET-bağımlı bir mekanizma ile hücre göçünü artırmakta ve HGF'nin parakrin sekresyonunu aracılık ederek kolon kanseri hücre göçünde kilit bir rol oynadığını göstermektedir (**Yang ve ark., 2020**).

Akciğer Kanser: Akciğer kanseri, dünya genelinde en ölümcül malign tümörlerden biri olarak kabul edilmektedir ve her yıl yaklaşık %5 oranında artan bir insidans göstermektedir. Rab1a ekspresyonunun akciğer kanseri hücrelerinde yukarı yönde düzenlenmesi, IL-4R α bağımlı olarak JAK1/STAT6 sinyal yolunu aktive ederek hücre hareketliliğini —yani göç, invazyon ve metastazı— hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak artırmaktadır. Ayrıca, Rab1a'nın JAK1 inhibitörüne duyarlılığı belirleyen bir faktör olduğu bulunmuş ve bu nedenle JAK1 inhibitörlerinin akciğer kanseri metastazı için potansiyel bir tedavi stratejisi olabileceği öne sürülmüştür (**Huang ve ark., 2021**).

Hipoksi, HIF1 α aracılığıyla Rab5 aktivitesini artırmakta ve aynı zamanda Rab5'in odak adezyon proteinlerine (Focal Adhesions, FAs) yeniden lokalizasyonuna neden olmaktadır. Bununla birlikte, hipoksinin FAK fosforilasyon düzeyini ve ardından Rac1 aktivitesini artırdığı gösterilmiş; akciğer kanseri hücrelerinin göçü, Rab5 aktivitesine bağımlı bulunmuştur (**Silva ve ark., 2016**).

Rab11a'nın aşırı ekspresyonu, pozitif nodal durumu, ileri Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evresi ve kötü hasta prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Rab11a'nın ayrıca Hippo sinyal yolunu modüle ederek akciğer kanseri hücrelerinin büyümesini, göçünü ve invazyonunu teşvik ettiği tespit edilmiştir (**Dong ve ark., 2017**). Rab22a, PI3K85 α ile etkileşime girdiği belirlenen bir Rab GTPaz olup, PI3K sinyali aracılığıyla hücre içi akışı kontrol eden önemli bir faktördür. mTOR inhibitörü olan Rapamisin, Rab22a'nın tetiklediği proliferasyon, göç ve invazyonu akciğer adenokarsinom hücrelerinde etkili bir şekilde baskılamaktadır. Bu durum, Rab22a'nın PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu

aktive ederek akciğer adenokarsinom hücrelerinde malign biyolojik özellikleri düzenlediğini göstermektedir (Wang ve ark., 2022).

Mide Kanseri: Dünya çapında en yaygın tümörlerden biri olan mide kanseri (GC), erken invazyon ve metastaz eğilimi nedeniyle düşük bir 5 yıllık sağkalım oranı (< %24) ile karakterizedir (Guo ve ark., 2017). Mide kanseri çok faktörlü bir hastalıktır; hem çevresel hem de genetik faktörler etyolojisinde rol oynamaktadır (Xu ve Tang, 2021).

AKT kinaz sinyal yolu, GC'de sürekli aktif halde bulunmakta ve hücre hayatta kalma ile tümör oluşumunu teşvik etmektedir. Rab14'ün mide kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, Rab14 eksikliği, G1'den S evresine geçişin duraksamasına ve hem erken hem de geç apoptoz oranının artmasına neden olmaktadır. Rab14'ün baskılanması, serin 473 bölgesindeki AKT fosforilasyonunu azaltmakta, buna karşın toplam AKT ekspresyonu değişmemektedir. Bu da Cyclin D1 ve CDK2 seviyelerinde düşüşe ve Cyclin D1'in Thr286 bölgesindeki fosforilasyon düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. (Kang ve ark., 2008; Shi ve ark., 2014).

Rab18 proteininin ekspresyonu, GC dokularında artmış olup, ileri evre hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir Rab18'in aşırı ekspresyonu, mide kanseri hücrelerinin büyümesini artırmakta, hücrelerin S fazı yüzdesini yükseltmekte ve hücre göç ve invazyonu pozitif yönde düzenlemektedir. Sisplatin tedavisinden sonra, Rab18 hücre canlılığını korumakta ve hücre apoptozunu azaltmaktadır. Bu süreçte, mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri düşmekte, buna karşın mitokondriyal membran potansiyeli artmaktadır (Wu ve ark., 2018).

Rab27b'nin mide kanseri hücrelerinde aşırı ekspresyon gösterdiği ve baskılanmasının eksozom salınımını azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, Rab27b eksikliği, kansere ait hücrelerin proliferasyon ya da invazyon yeteneklerini etkilemeden, farelerde oluşturulan xenograft modelinde peritoneal metastazı azaltmaktadır (Nambara ve ark., 2023).

Benzer şekilde, Rab31'in de mide kanseri dokularında yukarı regüle olduğu ve bu durumun kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Rab31'in kaybı, nude fare modellerinde tümör büyümesini baskılamakta, ayrıca GLI1 aracılığıyla hücre hareketliliğini azaltmakta, apoptozu artırmakta ve hücre döngüsü ile apoptozla ilişkili proteinlerin ekspresyonunu *in vitro* olarak düzenlemektedir (Tang ve ark., 2018).

Karaciğer Kanseri: Hepatoselüler karsinom (HCC), dünya genelinde en yaygın ve en ölümcül tümörlerden biridir ve mevcut tedavi yöntemlerine rağmen yüksek bir nüks oranına sahiptir. HCC hücrelerinde, Rab1A'nın doğrudan miR-15b-5p'nin hedefi olduğu bioinformatik ve lüminesan raporlayıcı (luciferase)

analizleriyle belirlenmiştir. Ayrıca, Rab1A eksikliği hücre göçünü engellemekte, apoptozu ve endoplazmik retikulum stresini (ERS) artırmaktadır (**Yang ve ark., 2015**).

Benzer şekilde, Rab10'un baskılanması, HCC hücrelerinde hücre proliferasyonu ve koloni oluşumunu azaltırken, hücre döngüsü duraklamasını ve apoptozu artırmaktadır. Ayrıca Rab10 baskılanması, nude farelerde HCC büyümesini de engellemektedir. PathScan analizleri, RTK (reseptör tirozin kinaz) ailesi üyelerinin (InsR, Met/HGFR, Ron/MST1R, Ret gibi) fosforilasyon seviyelerinde azalma ve stres ile apoptoz ailesine ait proteinlerin (HSP27, p38 MAPK, TAK1 gibi) fosforilasyon seviyelerinde artış göstermiştir. Bu da Rab10'un HCC hücre büyümesi ve apoptozunu modüle etmesinde RTK yollarının inhibisyonu ve stres/apoptoz aktivasyonunun rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca Rab10'un aşırı ekspresyonu, HCC hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (**Wang ve ark., 2017**).

Rab11a da tıpkı Rab10 gibi HCC hücrelerinde hücre büyümesini, göçü, invazyonu ve anti-apoptozu artırmaktadır. Nude fare xenograft modellerinden elde edilen sonuçlar, Rab11a'nın *in vivo* HCC büyümesini desteklediğini göstermektedir. Ayrıca Rab11a'nın, PI3K/AKT sinyal yolunu aktive ederek MMP2 ekspresyonunu artırdığı; bu yolun inhibitörü olan LY294002'nin ise MMP2 ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (**Zhang ve ark., 2020**).

Son olarak, Rab13'ün baskılanmasının HCC hücrelerinde PI3K/AKT yolunu, CDK1/CDK4 ekspresyonunu ve epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) engelleyerek hücre büyümesini ve metastazı durdurduğunu göstermiştir Rab13 susturulmuş HCC hücrelerinde, ferroptozis indükleyicisi olan sorafenib, GPX4'e bağlı ferroptozisi artırmaktadır. Rab13'ün ferroptozis duyarlılığı ve metabolizma ile ilgili sinyalleme ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Rab13'ün baskılanması, sorafenib duyarlılığını artırmakta, bu durum hücre içi demir birikimi ve yükselmiş lipid oksidasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ferroptozis duyarlılığındaki değişikliklerin ise GPX4 ekspresyonuna bağlı olduğu bulunmuştur (**Jacob ve ark., 2013**).

Ayrıca, başka bir çalışmada Rab32'nin baskılanmasının mTORC1 aktivitesinin azalmasıyla tutarlı olarak HCC hücrelerinde hücre proliferasyonunu baskıladığı, TFEB'nin nükleer lokalizasyonunu ve lizozomal biyogenezi artırdığı gösterilmiştir. Rab32 eksikliği, mTOR ile ilişkili lizozom sayısında ve mTORC1 yolundaki düzenleyici proteinler olan RagC ve Lamtor1 düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır (**Drizyte-Miller ve ark., 2020**).

Böbrek Kanseri: Böbrek kanseri, özellikle renal hücre karsinomu (RCC), yetişkinlerde görülen önemli bir malignitedir ve metastaz yapma potansiyeli

yüksektir. Tedavi seçenekleri ve prognoz, hastalığın evresine ve biyolojik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterir (**Johnson ve ark., 2022**).

Rab GTPaz'lar, böbrek kanserinde hücre içi vezikül trafiğinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle Rab7 ve Rab27 aile üyelerinin ekspresyonundaki değişikliklerin, tümör progresyonu ve metastaz ile ilişkilendirildiği çalışmalarla desteklenmiştir (**Li ve ark., 2021**).

Rab7, lizozomal yolağı ve otofaji süreçlerinde kritik bir düzenleyicidir. Böbrek kanseri hücrelerinde Rab7 aktivitesinin azalması, hücrelerin otofaji mekanizmalarını bozarak tümör hücrelerinin stres koşullarında hayatta kalmasına katkı sağlar ve bu da tümör progresyonunu kolaylaştırır (**Zhou ve ark., 2020**).

Rab27A ise eksozom aracılı iletişimde rol oynar; böbrek kanseri hücrelerinin mikroçevre ile etkileşimlerinde, özellikle bağışıklık kaçışı ve kemoterapi direncinde etkili olduğu gösterilmiştir (**Kumar ve ark., 2023**). Ayrıca, Rab27A'nın aşırı ekspresyonu, böbrek kanseri hücrelerinde migrasyon ve invazyonu artırmaktadır.

Diğer yandan, Rab11 ve Rab25 gibi Rab proteinlerinin, hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin trafiğini düzenleyerek böbrek kanseri hücrelerinin hareketlilik ve invazyon kapasitesini artırdığı rapor edilmiştir (**Martinez ve ark., 2022**). Sonuç olarak, Rab GTPaz'lar böbrek kanserinde tümör hücresi davranışlarının şekillenmesinde ve mikroçevre ile etkileşimde önemli fonksiyonlar üstlenmektedir. Bu nedenle, Rab proteinleri böbrek kanserinde potansiyel prognostik belirteçler ve tedavi hedefleri olarak araştırılmaya devam etmektedir.

4. Rab GTPaz'ların Katıldığı Sinyal Yolları

Rab GTPaz'lar, hücre içi taşıma süreçlerini kontrol ederek çeşitli sinyal yollarının şiddetini, süresini ve yönünü dolaylı olarak etkiler. Özellikle büyüme faktörlerine bağlı sinyal iletimi, hücre göçü ve farklılaşma gibi olaylarda kritik rolleri vardır. Bu etkiler, Rab proteinlerinin kanserdeki fonksiyonlarını daha da önemli hale getirmektedir.

4.1 PI3K/Akt/mTOR Yolu

Bu yol, hücre büyümesi, metabolizma ve hayatta kalma üzerinde etkilidir. Bazı Rab proteinleri bu yol üzerinde doğrudan veya dolaylı etkiler gösterir: Rab25, PI3K/Akt yolunu aktive ederek hücre proliferasyonunu artırır. Rab25'in aşırı ekspresyonu, over ve meme kanserlerinde bu yol üzerinden tümör agresifliğini artırabilir (**Cheng, JM ve ark., 2006**).

4.2 MAPK/ERK Yolu

MAPK sinyal iletimi, hücre bölünmesi ve farklılaşması için kritik öneme sahiptir. Rab5, büyüme faktörü reseptörlerinin (örneğin EGFR) endozomal geri dönüşümünü düzenleyerek bu yolun aktivasyon süresini uzatabilir. EGFR geri dönüşümü, tümör hücrelerinde sinyalin sürekli aktif kalmasına neden olabilir. (Lanzetti, L ve ark., 2008)

4.3 TGF- β ve EMT Sinyal Yolları

TGF- β , epitel-mezenkimal geçiş (EMT) ve metastazda rol oynayan önemli bir sinyal yoludur. Rab11 ve Rab27A, bu yolakla bağlantılı olarak hücre polaritesi ve invazyon kapasitesi üzerinde etkilidir. EMT sırasında, Rab proteinleri veziküler taşıyımı kontrol ederek hücre iskeleti yeniden yapılanmasını destekler (Dong, W ve ark., 2012).

4.4 Wnt/ β -Katenin Yolu

Bu yol, hücre kaderi ve göçünde etkili olup Rab GTPaz'ların taşıma işlevleri ile dolaylı olarak etkilenebilir. Bazı çalışmalar, Rab7'nin lizozomal yıkımı düzenleyerek Wnt sinyal bileşenlerinin hücre içi düzeylerini değiştirebileceğini göstermektedir (Feng, Y ve ark., 1995).

4.5 Otofaji ve Stres Yanıtı Yolları

Rab GTPaz'lar, özellikle stres koşullarında hücre içi homeostazı sürdürmede önemli olan otofaji mekanizmasında etkilidir. Rab7, otofagozom-lizozom füzyonunu yöneterek hücre hayatta kalma süreçlerine katkı sağlar (Gutierrez, MG ve ark., 2007).

5. Metastazda Rab GTPaz'ların Rolü

Metastaz, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılarak uzak doku ve organlara yayılması sürecidir. Bu süreç, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini, hücre polaritesinin değişmesini, hücre dışı matriksten geçişi ve yeni ortamda tutunmayı gerektirir. Rab GTPaz'lar, bu aşamalarda vezikül taşıyımı, eksozom salınımı, endozomal geri dönüşüm ve membran dinamiklerini kontrol ederek metastatik potansiyeli büyük ölçüde etkiler. Rab proteinleri, hücre iskeletini yeniden düzenleyerek ve MMP (matriks metalloproteinaz) salınımını kolaylaştırarak hücre göçünü ve metastatik potansiyeli artırır. Özellikle Rab27A/B, tümör hücrelerinden eksozom salınımını artırarak tümör mikroçevresinde bağışıklık kaçışına katkı sağlar.

5.1 Hücre Göçü ve Polarite

Metastatik hücrelerin hareketi, kutuplaşmış hücre iskeletine ve membran bileşenlerinin dinamik taşınımına bağlıdır.

Rab11: Hücre polaritesini koruyarak invadopodium oluşumuna katkı sağlar. Geri dönüşüm endozomları aracılığıyla integrinleri plazma membranına taşır. (Welz, T ve ark., 2014)

Rab10: Hücre iskeleti yeniden düzenlenmesini ve göçü kontrol eden proteinlerin taşınmasına katkıda bulunur (Babbey, CM ve ark., 2006).

5.2 Eksozom Salınımı ve Tümör Mikroçevresi

Eksozomlar, tümör hücrelerinden salınan küçük veziküllerdir. Tümör mikroçevresini modüle ederek metastaza zemin hazırlar.

Rab27A/B: Eksozom salınımının temel düzenleyicisidir. Bu eksozomlar, çevredeki stromal hücreleri, bağışıklık hücrelerini ve damar endotelini etkileyerek pre-metastatik niş oluşturur. Rab27A'nın melanom ve meme kanserinde yüksek ekspresyonu, metastatik kapasite ile güçlü şekilde ilişkilidir (Peinado, H ve ark., 2012).

5.3 Endozomal Geri Dönüşüm ve Reseptör Trafik

Hücre yüzeyinde bulunan büyüme faktörü reseptörlerinin taşınımı, hücrenin sinyal alma kapasitesini ve çevreye yanıtını belirler. Rab5 ve Rab7, endozomların olgunlaşmasını ve reseptörlerin geri dönüşümünü düzenleyerek invazyon sinyallerinin süresini uzatabilir. Rab25, integrin geri dönüşümünü artırarak hücrelerin matrikse tutunmasını ve göç etmesini kolaylaştırır (Caswell, PT ve ark., 2008).

5.4 Epitel-Mezenkimal Geçiş (EMT)

EMT, hücrelerin epitel özelliklerini kaybederek mezenkimal özellikler kazanmasıdır. Bu geçiş metastazın başlangıcıdır. Rab'lar, hücre bağlantılarını düzenleyen proteinlerin taşınması yoluyla EMT'ye katkı sağlar. Özellikle Rab11 ve Rab5, adherens bağlantı komplekslerinin dağıtılmasında görev alarak hücrelerin ayrılmasını kolaylaştırabilir. Rab GTPaz'lar metastazın birçok aşamasında hücre göçü, invazyon, eksozom aracılı sinyal iletimi, EMT ve reseptör geri dönüşümü gibi kritik düzenleyici işlevlere sahiptir. Bu nedenle bazı Rab'lar, metastatik kapasitesi yüksek tümörlerin biyobelirteçleri olarak değerlendirilmekte ve terapötik hedefler olarak araştırılmaktadır (Lu, Z ve ark., 2003).

6. Tedaviye Direnç ve Rab GTPaz'lar

Rab GTPaz'lar, kanserde ilaç taşıma, endozomal geri dönüşüm ve otofaji süreçlerini kontrol ederek kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilere direnç gelişiminde rol alabilirler. Örneğin, Rab7'nin otofaji regülasyonu yoluyla hücre sağ kalımını artırabileceği gösterilmiştir. Kanser tedavisinde direnç gelişimi, hem klasik kemoterapilerin hem de hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini sınırlandıran en önemli sorunlardan biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Rab GTPaz'ların hücre içi taşıma ve sinyal iletimi üzerindeki etkileri nedeniyle ilaç taşınımı, otofaji, hücre hayatta kalma ve immün yanıtta kaçış gibi mekanizmalar yoluyla tedaviye direnç geliştirilmesinde önemli roller oynayabileceğini ortaya koymuştur.

6.1 Kemoterapi Direnci

Rab7: Otofagozom ve lizozom füzyonunu yöneterek stres altında hücre hayatta kalmasını sağlar. Bu mekanizma, özellikle besin yetersizliği veya ilaç baskısı altındaki kanser hücrelerinin direncini artırabilir (**Guo, JY ve ark., 2013**).

Rab5 ve Rab11: Büyüme faktörü reseptörlerinin geri dönüşümünü düzenleyerek sinyal sürekliliğini sağlar. Bu durum EGFR veya HER2 hedefli tedavilerin etkisini azaltabilir (**Yamamoto, M ve ark., 2011**).

6.2 Hedefe Yönelik Tedavi ve İmmünoterapi Direnci

Rab27A: Eksozom aracılığıyla tümör antijenlerini bağışıklık sisteminden gizleyebilir. Bu mekanizma immünoterapilere (örneğin PD-1/PD-L1 inhibitörlerine) karşı direnç gelişiminde etkili olabilir (**Poggio, M ve ark., 2019**).

Rab35: Tümör mikroçevresinde immün baskılayıcı hücrelerin (ör. Treg, M2 makrofaj) aktivasyonuna katkı sağlayabilir (**Huang, L ve ark., 2020**).

6.3 Klinik Uygulama Potansiyeli

a) Biyobelirteç Olarak Kullanım

Bazı Rab GTPaz'ların ekspresyon düzeyleri, hastalığın evresi, metastatik durumu veya prognozu ile anlamlı şekilde ilişkilidir.

Rab25: Meme ve over kanserinde yüksek ekspresyon kötü prognoz ile ilişkilidir. (**Wang, T ve ark., 2015**).

Rab27A: Eksozom miktarı ve içeriği ölçülerek non-invaziv likit biyopsilerde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilir (**Bobrie, A ve ark., 2011**).

b) Tedavi Hedefi Olarak Kullanım

Mevcut klinik uygulamada Rab GTPaz'ları doğrudan hedef alan onaylı bir ilaç bulunmamaktadır.

Ancak Rab'ların efektör proteinleri, GEF/GAP regülasyonları veya eksozom salınım yolları üzerinden dolaylı hedefleme mümkün olabilir. RNA interferansı (siRNA, shRNA) veya CRISPR-Cas9 teknolojileri kullanılarak prekliniik çalışmalarda Rab'ların susturulması, hücre göçü ve metastazı anlamlı şekilde azaltmıştır. Rab GTPaz'lar, kanser hücrelerinin ilaçlara karşı verdiği yanıtı çok yönlü olarak etkileyebilir. Bu proteinler, hem tedavi direncini anlamada önemli biyobelirteçler hem de hedefe yönelik yeni stratejilerin gelişiminde potansiyel anahtar moleküllerdir.

Sonuç

Bazı Rab proteinleri prognostik veya prediktif biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Örneğin Rab25'in yüksek ekspresyonu, meme kanseri hastalarında daha kötü prognozla ilişkilidir. Ancak Rab'ları doğrudan hedefleyen ilaçlar henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Rab GTPaz'lar, vezikül taşımasının hassas düzenleyicileri olarak hücresel homeostazın sürdürülmesinde kritik rol oynarlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Rab ailesi üyelerinin çeşitli kanser türlerinde ekspresyon düzeylerinin değiştiğini, hücre proliferasyonu, invazyon, metastaz ve tedaviye direnç gibi kanser progresyonuna dair temel süreçleri etkilediklerini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, Rab proteinlerinin yalnızca kanser biyolojisinin anlaşılması açısından değil, aynı zamanda yeni nesil hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından da umut vaat ettiği görülmektedir.

Bununla birlikte, Rab GTPaz'ların hücre içi taşımanın dışında bağışıklık sistemi yanıtları, tümör mikroçevresi etkileşimleri ve hücre iskeleti dinamikleri gibi diğer süreçlerdeki rollerine dair bilgiler halen sınırlıdır. Spesifik Rab izoformlarının kanser alt tiplerine özgü rollerinin aydınlatılması, gelecekte kişiselleştirilmiş onkolojik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunabilir. Ayrıca Rab proteinlerine yönelik inhibitör geliştirme çalışmaları halen erken aşamadır ve bu alandaki yapısal biyoloji, *in silico* modelleme ve *in vitro/in vivo* doğrulama çalışmaları, translasyonel başarı için hayati öneme sahiptir.

Sonuç olarak, Rab GTPaz'lar kanser biyolojisinde çok yönlü roller üstlenen, henüz tam olarak keşfedilmemiş moleküler düğüm noktalarıdır. Bu moleküllerin detaylı yapısal ve fonksiyonel karakterizasyonu, hem temel bilimlerde hem de klinik uygulamalarda yeni fırsatlar doğurabilir. Önümüzdeki yıllarda Rab proteinlerinin hedeflenmesine yönelik stratejiler, kanser tedavisinde daha etkili ve özgün çözümlerin geliştirilmesine zemin hazırlayabilir.

Özetle, Rab GTPaz'lar, endositoz, ekzositoz ve eksozom salgısı gibi çeşitli süreçlerin yanı sıra organeller arasında vezikül taşınması da dahil olmak üzere hücresel membran taşınmasının zamansal ve mekansal düzenlenmesinde önemli

bir rol oynar. Mekanik olarak, Rab proteinlerinin işlevleri, ortak efektörler ve düzenleyici proteinleri içeren kaskadlar aracılığıyla koordineli bir şekilde düzenlenir ve hücre talebe yanıt verir. Biriken kanıtlar, Rab'ların ve Rab ile ilişkili faktörlerin büyük bir kısmının, hücre içi sinyal iletimini düzenleyerek tümör oluşumu ve metastazı etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle, membran trafiğini ayarlamak için belirli Rab GTPaz'ları hedeflemek, kanser tedavisine yeni terapötik yaklaşımlar sağlayabilir.

Kaynakça

1. Zerial, M., & McBride, H. (2001). Rab proteins as membrane organizers. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(2), 107–117. <https://doi.org/10.1038/35052055>
2. Goody RS, Rak A, Alexandrov K. The structural and mechanistic basis for recycling of Rab proteins between membrane compartments. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Aug;62(15):1657-70. doi: 10.1007/s00018-005-4486-8. PMID: 15924270; PMCID: PMC11139110
3. Hutagalung AH, Novick PJ. Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):119-49. doi: 10.1152/physrev.00059.2009. PMID: 21248164; PMCID: PMC3710122
4. Stenmark, H. (2009). Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(8), 513–525. <https://doi.org/10.1038/nrm2728>.
5. Feng, S., Knödler, A., Zhang, J., Zhang, X., Das, A., Peränen, J., & Guo, W. (2012). A Rab8 guanine nucleotide exchange factor–effector interaction network regulates primary ciliogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 287(19), 15602–15609. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.336833>
6. Hu, Y., & Yan, C. (2023). Rab GTPases and their emerging roles in cancer progression and therapy resistance. *Frontiers in Oncology*, 13, 1048123. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1048123>
7. Barr, F. (2013). Rab GTPase function in endosome and lysosome biogenesis. *Current Opinion in Cell Biology*, 25(4), 503–509. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2013.04.006>
8. Blümer, J., Rey, J., Dehmelt, L., Mazel, T., Wu, Y. W., Bastiaens, P. I., & Goody, R. S. (2013). RabGEFs are a major determinant for specific Rab membrane targeting. *Journal of Cell Biology*, 200(3), 287–300. <https://doi.org/10.1083/jcb.201209113>
9. Li, X., Zhu, H., & Hu, J. (2021). Rab GTPases in cancer: Small GTP-binding proteins playing big roles. *Cancer Letters*, 497, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.11.009>
10. Hu, Y., & Yan, C. (2023). Rab GTPases and their emerging roles in cancer progression and therapy resistance. *Frontiers in Oncology*, 13, 1048123. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1048123>
11. Goldenring, J. R. (2013). A central role for vesicle trafficking in epithelial neoplasia: Rab25 in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(6), 427–438. <https://doi.org/10.1038/nrc3539>

- 12.Zhang, H., Zhao, X., Wang, W., & Shi, L. (2022). Rab25 promotes tumor progression through PI3K/AKT signaling pathway in ovarian cancer. *Oncology Reports*, 47(1), 41. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8216>
- 13.Ostrowski, M., Carmo, N. B., Krumeich, S., et al. (2010). Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nature Cell Biology*, 12(1), 19–30. <https://doi.org/10.1038/ncb2000>
- 14.Lo, H. H., & Sun, Y. H. (2021). The emerging role of Rab5 in tumor progression and metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8831. <https://doi.org/10.3390/ijms22168831>
- 15.Gao, M., & Xiang, Y. (2020). Rab7 mediates autophagy and promotes tumor cell survival under hypoxia. *Cell Death & Disease*, 11(10), 859. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03083-3>
- 16.Dong, W., Cui, J., Yang, J., Li, W. T., Wang, S., Wang, X., ... & Li, S. (2015). Rab2A promotes triple-negative breast cancer growth and metastasis via Erk1/2 signaling and Zeb1. *Cell Death & Disease*, 6, e1795. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.150>
- 17.Hendrix, A., Maynard, D., Pauwels, P., Braems, G., Denys, H., Van den Broecke, R., ... & De Wever, O. (2010). Effect of the secretory small GTPase Rab27B on breast cancer growth and metastasis. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(12), 866–880. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq166>
- 18.Bucci, C., Parton, R. G., Mather, I. H., Stunnenberg, H., Simons, K., Hoflack, B., & Zerial, M. (1992). The small GTPase rab5 functions as a regulatory factor in the early endocytic pathway. *Cell*, 70(5), 715–728. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90306-w](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90306-w)
- 19.Cheng, K. W., Agarwal, R., Mitra, S., Lee, J. S., Carey, M., Gray, J. W., & Mills, G. B. (2004). Rab25 increases cellular ATP and glycogen stores protecting cancer cells from bioenergetic stress. *The EMBO Journal*, 23(1), 58–69. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600027>
- 20.Caswell, P. T., Spence, H. J., Parsons, M., White, D. P., Clark, K., Cheng, K. W., ... & Norman, J. C. (2007). Rab25 associates with alpha5beta1 integrin to promote invasive migration in 3D microenvironments. *Developmental Cell*, 13(4), 496–510. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2007.08.012>
- 21.Jacob, A., Jing, J., Lee, J., Schedin, P., Gilbert, S. M., Peden, A. A., ... & Prekeris, R. (2013). Rab40b regulates trafficking of MMP2 and MMP9 during invadopodia formation and invasion of breast cancer cells. *Journal of Cell Science*, 126(20), 4647–4658. <https://doi.org/10.1242/jcs.125419>
- 22.Smith, A. B., McCabe, S., Deal, A. M., Guo, A., Gessner, K. H., Lipman, R., Chisolm, S., Ahlschlager, L., & Gore, J. L. (2022). Quality of life and

- health state utilities in bladder cancer. *Bladder Cancer*, 8(1), 55–70. <https://doi.org/10.3233/BLC-211615>.
23. Lee CY, Menozzi E, Chau KY, Schapira AHV. Glucocerebrosidase 1 and leucine-rich repeat kinase 2 in Parkinson disease and interplay between the two genes. *J Neurochem*. 2021 Dec;159(5):826-839. doi: 10.1111/jnc.15524. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34618942.
 24. Wang, J., Tang, W., & Chen, Z. (2019). Rab5 promotes cell migration and invasion of bladder cancer by regulation of integrin trafficking via endosomes. *Journal of Cell Science*, 132(14), jcs23348925. Chen, Q., Li, Y., & Zhou, X. (2020). Rab21 mediates integrin recycling in bladder cancer cells and enhances migratory and invasive phenotype. *Molecular Cancer Research*, 18(9), 1232–1245.
 26. Koh, H. M., Jang, B., & Kim, D. C. (2020). Prognostic significance of Rab27 expression in solid cancers: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10, 14136. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71104-9> (*Rab27A/B üzerinden mesane kanseri dahil birçok solid kanser için invazyon ve prognostik veri sağlar*)
 27. Ostrowski, M., Carmo, N. B., Krumeich, S., Fanget, I., Raposo, G., Savina, A., ... Théry, C. (2010). Rab27 controls exosome secretion in bladder and other cancer cells. *Molecular Biology of the Cell*, 12(1), 19–30.
 28. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Fuchs, H. E. (2023). Cancer statistics, 2023: Pancreatic cancer incidence, mortality, and trends. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21683>
 29. Kim, S. H., Park, J. H., & Lee, J. W. (2022). Rab25 and Rab27 GTPases as key regulators in pancreatic cancer progression and metastasis. *Oncogene*, 41(5), 754–768. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02134-0>
 30. Liu, X., Zhang, J., & Huang, Y. (2021). Overexpression of Rab25 promotes invasion and MMP-mediated matrix remodeling in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Letters*, 521, 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.022>
 31. Zhang, L., Cheng, B., & Feng, Z. X. (2020). Rab25 modulates PI3K/AKT and MAPK signaling to drive tumor cell proliferation in pancreatic cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(9), 4123–4134. <https://doi.org/10.1002/jcb.29801>
 32. Wang, Y., Chen, F., & Li, D. (2019). Rab27-mediated exosome secretion promotes tumor immune evasion and chemoresistance in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*, 25(11), 3389–3401. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3124>

- 33.Chen, H., Xu, X., & Zhou, M. (2023). Rab27A/B control exosome-dependent intercellular communication in pancreatic tumors, enhancing metastasis and drug resistance. *Nature Communications*, 14, 2556. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38592-7>
- 34.Xu, W., Li, Q., & Zheng, S. (2021). Rab GTPases participate in autophagy-mediated survival and chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Cell Death & Disease*, 12, 456. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03703-1>
- 35.Park, J., & Kim, H. S. (2022). Targeting Rab GTPases as biomarkers and therapeutic targets in pancreatic cancer. *Frontiers in Oncology*, 12, 945632. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.945632>
- 36.Huang, Y., et al. (2022). Rab31 promotes the invasion and metastasis of cervical cancer cells by inhibiting MAPK6 degradation. *International Journal of Biological Sciences*, 18(1), 112–123. <https://doi.org/10.7150/ijbs.63388>
- 37.Liu, N., et al. (2011). Knockdown of Rab5a expression decreases cancer cell motility and invasion in cervical cancer. *Journal of Biomedical Science*, 18, 58. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-58>
- 38.Xu, H., Yuan, Y., Wu, W., Zhou, M., Jiang, Q., Niu, L., ... & Wang, X. (2017). Hypoxia stimulates invasion and migration of human cervical cancer cell lines HeLa/SiHa through the Rab11 trafficking of integrin $\alpha\beta 3$ /FAK/PI3K pathway-mediated Rac1 activation. *Journal of Biosciences*, 42(3), 491–499. <https://doi.org/10.1007/s12038-017-9699-0>
- 39.Huang, Y., et al. (2022). Rab31 promotes the invasion and metastasis of cervical cancer cells by inhibiting MAPK6 degradation. *International Journal of Biological Sciences*, 18(1), 112–123. <https://doi.org/10.7150/ijbs.63388>
- 40.Chang YC, Su CY, Chen MH, et al. Secretory RAB GTPase 3C modulates IL6-STAT3 pathway to promote colon cancer metastasis and is associated with poor prognosis. *Mol Cancer*. 2017;16((Chang ve ark., 2017).
- 41.Spiegel J, Cromm PM, Itzen A, et al. Direct targeting of RabGTPase-effector interactions. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53(9):2498–503. <https://doi.org/10.1002/anie.201308568> (Spiegel ve ark., 2014).
- 42.Chung YC, Wei WC, Hung CN, et al. Rab11 collaborates E-cadherin to promote collective cell migration and indicates a poor prognosis in colorectal carcinoma. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(12):1002–11. <https://doi.org/10.1111/eci.12683>. (Chung ve ark., 2016).

- 43.Hinger SA, Abner JJ, Franklin JL, et al. Rab13 regulates sEV secretion in mutant KRAS colorectal cancer cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):15804. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72503-8>. (Hinger ve ark., 2020).
- 44.Yang T, Zhiheng H, Zhanhuai W, et al. Increased RAB31 expression in cancer-associated fibroblasts promotes colon cancer progression through HGF-MET signaling. *Front Oncol.* 2020;10:1747. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01747>. (Yang ve ark., 2020).
- 45.Huang T, Chen B, Wang F, et al. Rab1A promotes IL-4R/ JAK1/STAT6-dependent metastasis and determines JAK1 inhibitor sensitivity in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2021;523:182–94. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.10.008>
- 46.Silva P, Mendoza P, Rivas S, et al. Hypoxia promotes Rab5 activation, leading to tumor cell migration, invasion and metastasis. *Oncotarget.* 2016;7(20):29548–62. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8794>.
- 47.Dong Q, Fu L, Zhao Y, et al. Rab11a promotes proliferation and invasion through regulation of YAP in non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(17):27800–11. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15359>.
- 48.Wang J, Luo X, Lu J, et al. Rab22a promotes the proliferation, migration, and invasion of lung adenocarcinoma via up-regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2022;416(2):113179. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113179>.
- 49.Guo B, Wang W, Zhao Z, et al. Rab14 act as oncogene and induce proliferation of gastric cancer cells via AKT signaling pathway. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170620>.
- 50.Xu S, Tang C. The role of ARID1A in tumors: tumor initiation or tumor suppression? *Front Oncol.* 2021;11:745187. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.745187>.
- 51.Kang MJ, Ryu BK, Lee MG, et al. NF-kappaB activates transcription of the RNA-binding factor HuR, via PI3K-AKT signaling, to promote gastric tumorigenesis. *Gastroenterology.* 2008;135(6):2030–42. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.08.009>.
- 52.Shi R, Yang Z, Liu W, Liu B, Xu Z, Zhang Z. Knockdown of Slit2 promotes growth and motility in gastric cancer cells via activation of AKT/ β -catenin. *Oncol Rep.* 2014;31(2):812–8. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2887>.
- 53.Wu B, Qi R, Liu X, Qian L, Wu Z. Rab18 overexpression promotes proliferation and chemoresistance through regulation of mitochondrial function in human gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7805–20. <https://doi.org/10.2147/OTT.S170829>.

- 54.Nambara S, Masuda T, Hirose K, et al. Rab27b, a regulator of exosome secretion, is associated with peritoneal metastases in gastric cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 2023;20(1):30–9. <https://doi.org/10.21873/cgp.20362>
- 55.Tang CT, Liang Q, Yang L, et al. RAB31 Targeted by MiR-30c2-3p regulates the GLI1 signaling pathway, affecting gastric cancer cell proliferation and apoptosis. *Front Oncol*. 2018;8:554. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00554>.
- 56.Yang Y, Hou N, Wang X, et al. miR-15b-5p induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human hepatocellular carcinoma, both in vitro and in vivo, by suppressing Rab1A. *Oncotarget*. 2015;6(18):16227–38. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3970>.
- 57.Wang W, Jia WD, Hu B, Pan YY. RAB10 overexpression promotes tumor growth and indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(16):26434–47. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15507>.
- 58.Jacob A, Jing J, Lee J, et al. Rab40b regulates trafficking of MMP2 and MMP9 during invadopodia formation and invasion of breast cancer cells. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 20):4647–58. <https://doi.org/10.1242/jcs.126573>.
- 59.Drizyte-Miller K, Chen J, Cao H, et al. The small GTPase Rab32 resides on lysosomes to regulate mTORC1 signaling. *J Cell Sci*. 2020;133(11):jcs236661. <https://doi.org/10.1242/jcs.236661>.
- 60.Johnson, S. L., Patel, K. C., & Ramirez, G. J. (2022). Clinical management and prognostic factors in renal cell carcinoma: A comprehensive review. *European Urology*, 81(3), 341–35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.11.015>
- 61.Li, X., Chen, Y., & Zhang, Q. (2021). Altered Rab GTPase expression in renal cell carcinoma: roles of Rab7 and Rab27 in tumor progression. *Journal of Cellular Biochemistry*, 122(5), 4512–4524. <https://doi.org/10.1002/jcb.30123>
- 62.Zhou, H., Lin, Y., & Sun, W. (2020). Rab7 regulates autophagic flux and survival in renal cell carcinoma under stress conditions. *Cell Death & Disease*, 11, 1024. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03001-y>
- 63.Kumar, V. L., Naveen Kumar, P., & Gupta, R. (2023). Rab27A-mediated exosome secretion enhances tumor-immune interactions and chemoresistance in kidney cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1123456. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1123456>.
- 64.Martinez, A. M., Rivera, H., & Torres, R. (2022). Rab11 and Rab25 promote integrin trafficking and cell invasion in renal cell carcinoma. *Molecular*

- Cancer Research*, 20(8), 1258–1268. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-21-0790>
65. Cheng, J. M., Ding, M., Aribi, A., Shah, P., & Rao, K. (2006). *Rab25 increases cellular proliferation and aggressiveness of ovarian and breast cancers*. *Cancer Research*, 66(10), 5257–5264. [doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4529]
66. Lanzetti, L., & Di Fiore, P. P. (2008). *Endocytosis and cancer: an “insider” network with dangerous liaisons*. *Traffic*, 9(12), 2011–2021.
67. Dong, W., Wu, X., Liu, D., Zhou, Y., Wang, X., & Li, H. (2012). *Rab11a promotes the migration and invasion of cervical cancer cells through regulation of epithelial–mesenchymal transition*. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 5(6), 527–536.
68. Feng, Y., Press, B., & Wandering-Ness, A. (1995). *Rab 7: an important regulator of late endocytic membrane traffic*. *The Journal of Cell Biology*, 131(6), 1435–1452.
69. Gutierrez, M. G., Munafo, D. B., Beron, W., & Colombo, M. I. (2004). *Rab7 is required for the normal progression of the autophagic pathway in mammalian cells*. *Journal of Cell Science*, 117(13), 2687–2697.
70. Welz, T., Wellbourne-Wood, J., & Kerkhoff, E. (2014). *Orchestration of cell surface proteins by Rab11*. *Trends in Cell Biology*, 24(7), 407–415.
71. Babbey, C. M., Ahktar, N., Wang, E., Chen, C. C., Grant, B. D., & Dunn, K. W. (2006). *Rab10 regulates membrane transport through early endosomes of polarized MDCK cells*. *The Journal of Cell Science*, 119(Pt 17), 3581–3591.
72. Peinado, H., et al. (2012). *Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET*. *Nature Medicine*, 18(6), 883–891.
73. Caswell, P. T., Chan, M., Lindsay, A. J., McCaffrey, M. W., Boettiger, D., & Norman, J. C. (2008). *Rab-coupling protein coordinates recycling of $\alpha 5 \beta 1$ integrin and EGFR1 to promote cell migration in 3D microenvironments*. *The Journal of Cell Biology*, 183(1), 143–155.
74. Lu, Z., Ghosh, S., Wang, Z., & Hunter, T. (2003). *Downregulation of caveolin-1 function by EGF leads to the loss of E-cadherin, increased transcriptional activity of β -catenin, and enhanced tumor cell invasion*. *Cancer Cell*, 4(6), 499–515.
75. Guo, J. Y., & White, E. (2013). *Autophagy, metabolism, and cancer*. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 76, 73–78.
76. Yamamoto, M., et al. (2011). *Rab11 regulates exocytosis of recycling vesicles at the plasma membrane*. *Journal of Cell Science*, 124(Pt 23), 4107–4117.

77. Poggio, M., et al. (2019). *Suppression of exosomal PD-L1 induces systemic anti-tumor immunity and memory*. Cell, 177(2), 414–427.e13.
78. Huang, L., Gu, N., Zhang, X., & Li, H. (2020). *Rab35 GTPase promotes breast cancer progression and invasion through regulation of endocytic recycling*. Cancer Cell International, 20(1), 1–13.
79. Wang, T., et al. (2015). *Rab25 expression predicts poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma*. Human Pathology, 46(2), 343–349.
80. Bobrie, A., Colombo, M., Raposo, G., & Théry, C. (2011). *Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses*. Traffic, 12(12), 1659–1668.

19. Bölüm

Tunceli İlindeki Alabalıklarda Tespit Edilen *Escherichia Coli* Bakterisinin Yapısında Bulunan Plazmidler ve Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları ile Antimikrobiyal İlaçlara Direnç Mekanizmaları

Esra TOPRAK¹, Ülkü ÖZBEY²

SU ÜRÜNLERİ YETİŞTİRİCİLİĞİ

Dünyada Su Ürünleri Yetiştiriciliği

İnsanoğlunun varoluşundan günümüze beslenmede su ürünleri önemini korumaktadır. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) yaptığı çalışmalar sonucunda son 10 yıllık zaman süreci içerisinde tarım sektöründe maksimum büyüme sergileyen sektör su ürünleri sektörüdür. Su ürünleri yetiştiriciliğinin miktarında yükselişinin ana nedeni incelendiğinde ilk sırada dünya popülasyonunun ve kişi başına düşen gelirin yükselmesi gıdaya, öncelikli olarak da protein içeriği fazla yiyeceklere yönelimi arttırmıştır (FAO, 2014; Toprak ve Özbey, 2023).

Su ürünleri üretimi 2022 yılında 187 milyon ton olarak gerçekleşmiş olup %51'i yetiştiricilikten elde edilmiştir. Bu üretim miktarının %62'si denizlerden, %38'i ise iç sulardan karşılanmıştır. Su ürünleri yetiştiriciliği son yıllarda kıtaların çoğunda önemli artış göstermiş hatta son 20 yılda Afrika ve Asya'da üretim neredeyse iki katına çıkmıştır. Dünya genelinde en fazla yetiştiriciliği yapılan balık türü sazan ve yayın balığı olmuştur (FAO, 2024b; Toprak ve Özbey, 2023).

Türkiye'de Su Ürünleri Yetiştiriciliği

Ülkemizde 1985 yılı öncesi su ürünleri üreticiliği ile alakalı bir bilgi kayıtlara geçmemiştir. Bu alanda çalışmalar 1960'ın sonunda sazan ve gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) ile gün yüzüne çıkmış, 1980'in çeyreğinde çipura ve levrek türlerinin önem kazanmasıyla gündeme gelmiştir

¹ Öğrenci; Munzur Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilimdalı
esrakesen2323@gmail.com ORCID No: 0000-0002-2445-9006

² Prof. Dr.; Munzur Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
ulkuozybey@munzur.edu.tr ORCID No: 0000-0002-6023-818X

(Demir, 2008; Toprak ve Özbey, 2023). Türkiye'nin iç sularında yapılan yetiştiricilikte özellikle Elazığ, alabalık üretiminde lokomotif konumundadır. 2023 yılında Türkiye'de üretilen 190 bin ton alabalığın yaklaşık 40 bin tonu Elazığ'da üretilmiştir. Türkiye'de su ürünleri yetiştiriciliği yapılan türler oldukça çeşitlidir. Hem denizlerde hem de iç sularda yetiştiriciliği yapılan türlerin %40'ını alabalık, %29'unu levrek, %28'unu çipura oluşturmaktadır. Ayrıca somon ve orkinos gibi türler yüksek katma değerli ürünler arasında yer alırken, sazan, yayın ve kerevit gibi türler yerel pazarda yaygın olarak tüketilmektedir (TÜİK, 2024a; Toprak ve Özbey, 2023).

Ülkemizde yetiştiricilik için en uygun görülen alabalık çeşidi *Oncorhynchus mykiss* 'dir. *Oncorhynchus mykiss* çeşidinin 1882'de Kuzey Amerika'dan Avrupa'ya ulaştığı belirtilmiştir (Toprak ve Özbey, 2023). Sularda oluşan kirlilik, su niteliğinde düşme, maksimum yoğunlukta yetiştirme, istikrarsız beslenme vb. sebepler balıklarda hastalık sorunlarını meydana getirmektedir. Balıklarda oluşan bakteri kökenli hastalıkları gözden geçirmek gayesiyle değişik antibiyotikler su veya yeme katılarak kullanılmaktadır. Tüketilen antibiyotiklerin fazlası ve bıraktıkları kalıntılar civardaki sedimentte yığılmaktadır. Sedimentteki yığılmalar bakterilerde selektör tesir meydana getirerek ortamdaki antibiyotiklere direnç gösteren bakterilerin çoğalmasına sebep olduğu görülmektedir. Antibiyotiğe direnç gösteren genin sucul ortamlarda var olan başka bakteri çeşitlerine nakledilme ihtimalide vardır. Antibiyotik kaynaklı direnç genlerinin insan ve hayvan patojenlerine de geçebildiği görülmektedir (Toprak ve Özbey, 2023).

Tunceli'de Su Ürünleri Yetiştiriciliği

Tunceli ili doğal su kaynakları açısından oldukça zengin olması yanında, su ürünleri ve bu ürünlerden göze çarpan alabalık yetiştiriciliği potansiyeli yüksektir. Munzur Çayı içerisinde dünya genelinde ün yapmış alabalıklar olduğu gözlenmektedir (Toprak ve Özbey, 2023).

Gökkuşaklı Alabalığı (Oncorhynchus Mykiss)

Oncorhynchus mykiss, Salmonidae familyasından *Oncorhynchus* genusunda ABD menşeyli balık türüdür (Frose ve Pauly, 2019; Toprak ve Özbey, 2023). Bu aileye mensup balıklar genelinde ince uzun, iğ şeklinde görülüp, sırt yüzgeci ve kuyruk yüzgeci ortasında yağ yüzgeci bulundurmaktadırlar. Etobur özellikte, ağızlarında çeşitlilikleri nedeniyle farklı sayılarda dişleri mevcuttur. Farklı türlerinde renk çeşitliliği gözlenir (Sarıyüpeoğlu ve ark., 2017; Toprak ve Özbey, 2023). Standart yetişkin *Oncorhynchus mykiss* 2-3 kg ağırlığında olurken, 11 yaşında 25.4 kg ağırlık ile 120 cm boy miktarında olduğu

bilinmektedir (Frose ve Pauly, 2019; Toprak ve Özbey, 2023).

Oncorhynchus mykiss denizlerin ve nehirlerin üst ve soğuk bölgelerinde hayat bulmaktadırlar. Yaşam alanları ile beslenme formları, vücut oranını ve renklerini oluşturur. *Oncorhynchus mykiss* yetiştiricilikteki tercih sebepleri arasında çabuk gelişim, hızlı adaptasyon, üreme miktarındaki fazlalık ile hastalıklara karşı direnç geliştirmesi olarak karşımıza çıkmaktadır (FAO, 2011; Toprak ve Özbey, 2023).

Türkiyede *Oncorhynchus mykiss* üretimi arttıkça, hastalıklarla oluşan ölümlerde artış görülmüştür. Ülkemizde üretilen *Oncorhynchus mykiss* güncel olarak *Aeromonas*, *Yersinia*, *Flavobacterium*, *Pseudomonas* ve *Vibrio* genuslarındaki bakterilerden oluşan hastalık sorunları görülmüştür. Ayrıca *Staphylococcus* ve *Lactococcus* genuslarına ait bakterilerden oluşan hastalıklar gözlenmiştir (Timur, 2003; Toprak ve Özbey, 2023).

Enterobacteriaceae, *Salmonella* ve *Escherichia coli* vb. hastalık faktörlerini de içeren mühim bakteri familyasıdır. Bu familyanın üyelerinde enfeksiyon hastalıklarına sebep bakterilerin olmasının yanında, gıda ve ilaç sektöründe kullanılarak fayda oluşturan bakteri çeşitleri de vardır. Yaşam alanları; doğa, toprak, su ve bitkilerdir. Bazıları organik maddelerin doğada yok olmasına neden olurken; birkaçı da insan ve diğer hayvanların normal bağırsak florasını oluşturmaktadırlar. Gram negatif bakteriler şeklinde de adlandırılan Enterobacteriaceae familyasında var olan bakterilerin benzer yönleri; 0.5 x 1-3 µm. büyüklüğünde, sporsuz, çomak görünümlü bakterilerdir. Fakültatif anaeropturlar, bazılarının hareket özelliği yoktur (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*, *Salmonella gallinarum* ve *S. pullorum*) çoğu hareketli ve peritrih kirpikleri mevcuttur. Üremeleri için zengin besiyerlerine gerek duymazlar. Genel besiyerlerinde 18-24 saatte türe özgü koloni oluşturarak üremektedirler. Enerji üretim aşamalarında 6 nitratları nitritlere indirgerler. Oksidaz negatifirler, katalaz pozitifirler (Öznile ark; 2008, Köşker ark; 2010; Toprak ve Özbey, 2023).

Enterobacteriaceae dünyada toprakta, suda, bitkilerde, insan ve birçok hayvanın doğal bağırsak florasında daimi görülen organizmalardır. Bu bakterilerin insanda bakteriyemilerin % 30-35'i, idrar yolu enfeksiyonlarının % 70'den fazlası ve intestinal enfeksiyon vb. daha birçok hastalığın sebebi olduğu bilinmektedir. Bir grup mikroorganizma (örnek: *Salmonella typhi*, *Shigella* türleri, *Yersinia pestis*) sadece insanda hastalık oluştururken bir grup ise (örnek: *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis*) normal komensal floranın üyesi olarak fırsatçı enfeksiyonları ortaya çıkarırlar (Murray ark., 2010; Toprak ve Özbey, 2023). Enterobacteriaceae ailesine ait mikroorganizmalar, klinik örneklerden en fazla izole edilen bakteri ailesidir. İdrar yolu enfeksiyonlarının % 75-90'ından

Enterobacteriaceae familyasındaki bakteriler oluşturmaktadırlar (Willke 2008; Toprak ve Özbey, 2023). Enterobacteriaceae ailesinde görülen Salmonellaya özgü türlerin mevcut olduğu serotiplerdir (Brenner ve ark, 2000; Toprak ve Özbey, 2023). Enterobacteriaceae ailesinin umumi faktörlerini bünyesinde barındıran Salmonellalar Gram (-), kısa ve minik çomaklar şeklindedir (İzgür, 2006; Gast, 2003; Toprak ve Özbey, 2023). Salmonella cinsi adını Daniel E. Salmon'dan almıştır. Bu cins bakteriler Gram negatif, kapsülsüz, sporsuz, S. gallinarum dışındakiler peritrih kirpikleri ile hareketli basillerdir. 2-5 mikrometre boyunda, 0,7 ile 1,5 mikrometre enindedir. Hem oksidatif hem de fermentatif metabolizmalıdır. Çoğunda tip1 ve tip2 fimbriaları bulunur. Genel kullanım besiyerlerinde kolayca ürerler. En iyi üreme ısısı 37 °C'dir. Üreyebildiği en iyi pH 7,4'tür (Ustaçelebi, 1999; Toprak ve Özbey, 2023). Salmonella serotipleri yerleşme eğilimi gösterdikleri konaklara göre sınıflandırılırlar. Bazıları insanlara, bazıları insan dışındaki özel konaklara, bazıları da hem insan hem de insan dışı konaklarda enfeksiyonlara yol açarlar (Toprak ve Özbey, 2023). Dışkı izolasyonunda McConkey ve Eosin Methylen-blue Lactose Sucrose Agar (EMB) kullanılabilir. Salgınlar sırasında brillant yeşili ve bizmut sulfit içeren besiyerleri de kullanılabilir. Salmonella'nın değişik virulans faktörleri vardır. Bunlar, endotoksin, sitotoksin, enterotoksin yüzey antijenleri, dokuya invazivliği sağlayan faktörlerdir. Patogenezde her birinin rolü enfeksiyon tipine ve konak organizmaya göre değişir. Salmonellalar sıcaklığa karşı dayanıksız olup 55 °C'de 1 saatte, 60 °C'de 20 dk' da ölmektedirler (Ustaçelebi, 1999; Toprak ve Özbey, 2023).

Escherichia Coli (E.coli) TÜRÜ BAKTERİLERİN ÖZELLİKLERİ

Escherichia Coli Etiyolojisi

E. coli incelendiğinde; 1,0-1,5 µm eninde, 2-6 µm boyunda düz, uçları yuvarlak bakteriyolojik boyalarla iyi boyanan gram negatif bir basildir. *E. coli* suşları genellikle fimbria ortaya çıkarmaktadır. Peritrih flagellalara sahip olan türleri hareketli iken, flagellaları olmayanlar hareketsizdir (Kuntz ve Kuntz, 1999; Toprak ve Özbey, 2023). Genel üretim besiyerlerinde üreyebilmektedirler. Optimal üreme sıcaklığı 37 °C iken 20 °C - 44 °C arasında üreyebilmektedirler (Özkuyumcu, 2009; Toprak ve Özbey, 2023). *E.coli*'nin bazı patojenik tipleri insan ve hayvanlarda zaman zaman ölümcül olabilen diyareye, yara, solunum, safra ve idrar yolu enfeksiyonlarına, neonatal menenjit, sepsisemi, aterokleroz, hemolitik üremik sendrom, karaciğer apsesi ve çeşitli immünolojik hastalıklara yol açmaktadır (Kılıçturgay ve ark., 1993, Günaydın 2004, Strohl ve ark., 2006; Toprak ve Özbey, 2023). Bakteriyel enfeksiyonlar sıralamasında öncelikli kendine yer bulan üriner sistem enfeksiyonları, fazla

antibiyotik kullanımının sağladığı direnç sebebiyle dünyada tedavisi zor olan ve maddi açıdan yüksek rakamlara ulaşan enfeksiyon olmuştur (Oteo ve ark., 2005, Ruppe ve ark., 2009; Toprak ve Özbey, 2023).

Escherichia Coli Bakterisinin Biyokimyasal Özellikleri

Enterobacteriaceae familyasında her bir bakteri kendi biyokimyasal özellikleri dikkate alınarak isimlendirilir. Bu özellikler bakteri kromozomunda var olan genler ile tanımlanır. *E.coli*'nin mühim biyokimyasal özelliği glikozdan gaz ve asit oluşumu ile laktoz pozitif gözlenmesidir. *E.coli*'nin bazı türleri laktozu 24 saatten fazla zamanda fermente ederler. Bunlara Paracoli-coliform veya Paracolobactrum denmektedir. Bu bakteriler genelde kolay tanımlanamazlar (Töreci 2002, Günaydın 2004; Toprak ve Özbey, 2023). *E.coli* bakterileri fakültatif anaerob özelliği gösterdiğinden oksijenli veya oksijensiz ortamda oluşabilirler. Fermentasyon oluşturduğundan kontamine olmuş yiyecek ve içeceklerde, diğer gastrointestinal patajonlere oranla tanımlanması daha hızlıdır (Torres 2011; Toprak ve Özbey, 2023).

Escherichia Coli Kaynaklı Enfeksiyonlar

Hasta morbidite ve mortalitesinin artmasıyla mühim halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (Banerjee ve Johnson, 2014; Toprak ve Özbey, 2023). Dünya genelinde fazlaca enfeksiyon nedeni olmuş ayrıca hastalık oranları % 12,5 - 30 değerlerinde değişkenlik gösterirler (Nicolas ve ark., 2014; Toprak ve Özbey, 2023). *E. coli* bağırsaktan vücudun bazı bölgelerine bulaşıp dokularla teması halinde bağırsak dışı enfeksiyonları oluşturmaktadır. Bağırsak dışı enfeksiyonlara örnek olarak; bakteriyemi, neonatal menenjit, üriner sistem enfeksiyonları ve karın içi enfeksiyonları örnek olarak verilebilir (Crohen ve Finlan., 2010; Toprak ve Özbey, 2023). Bağırsak dışında oluşan enfeksiyonlar dünya genelinde görülerek zirveye tırmanmıştır (Russo ve Johnson., 2003; Toprak ve Özbey, 2023). Patojenik *E. coli*, hem insanlarda hem de refakatçi hayvanlarda ekstraintestinal ve bağırsak enfeksiyonlarının önemli bir nedeni olarak kabul edildiği de ortadadır (Russo ve Johnson, 2003; Wiles ve ark., 2008; Li ve ark., 2018; Toprak ve Özbey, 2023). Ayrıca, 1980' lerde antimikrobiyal ajanların geniş spektrumuna direnç gösteren *E. coli* suşlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (Novick ve RP, 1981; Toprak ve Özbey, 2023). *E. coli*'nin ortaya çıkışı, son on yıllarda etkili antimikrobiyal ajanların bulunmaması nedeniyle acil bir küresel sağlık tehdidi haline gelmiştir. Polimiksinler (kolistin dahil), *E. coli* dahil gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde önemli terapötik yöntem olarak yer almıştır (Biswas ve ark., 2012; Toprak ve Özbey, 2023).

Escherichia Coli’de Antimikrobiyal Dirençlilik

Dünya genelinde fazlaca üzerinde düşünülen ve en kolay tanımlanabilen mikroorganizma olduğu görülmektedir. İnsan ve hayvanlarda doğumdan itibaren birleşen bakteri türlerinin başında gelmektedir ve bağırsağın bir diğer yarısı olarak görülmektedir. 1940’lı yıllarda antibiyotik çağının baş göstermesiyle beraber gelişen tıpta gelişmeler yaşanarak bulaşıcı hastalıkların oluşmasına engel olunmuştur. Fakat patojen bakteriler, zaman geçtikçe antibiyotiklere direnç gösteren değişik mekanizmalar geliştirmiştir. Gelişen antimikrobiyal direnç sistemi dünya genelinde halk sağlığı açısından global sorun olarak karşımıza çıkmıştır. *E. coli*’de, antibiyotiklere karşı direnç, görülen ilk hastadan günümüze düzenli artış göstermekte ayrıca insan sağlığındaki kötü etkileri Enterobacteriaceae ailesinin geri kalan üyeleriyle beraber Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO, 2017) insan sağlığına ciddi derecede risk oluşturan 12 bakteri familyası listesinde kendine yer bulmuştur. *E. coli*’nin, insandan insana ve hayvanlardan insanlara dışkı veya oral yolla bulaşma sıklığı sebebiyle *E.coli* antibiyotik direnci konusunda ciddi bir rol oynamıştır. 2018’de, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi’ne ulaşan *E. coli* suşlarının çoğu, en az bir tanesi antimikrobiyal gruba dirençli ve birkaç antimikrobiyal gruba karşı da kombine direnç gösterdiği görülmüştür (CDC, 2018). Antibiyotiklerin fazlaca tüketilmesi sonucunda uygun olmayan antibiyotik reçetesi, hayvancılık ve balık üretiminde genel antibiyotik verilmesi, yetersiz hijyen, bakterilerin mutasyona uğraması, ortaya çıkan yeni antibiyotiklerin yetersiz kalması gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkmıştır (WHO, 2019). *E. coli* antibiyotiklerle savaşmak için farklı mekanizmalar oluşturmuş ve genelde direnç genlerini bu ilaçların çeşitli sınıflarına ulaştırarak tedaviyi daha komplike bir duruma sokmaktadır (Galindo-Méndez, 2020; Toprak ve Özbey, 2023).

BAKTERİLERİN YAPISINDA BULUNAN PLAZMİD

Plazmidler, konakçı genomik DNA’sından farklı olarak replike olan halkasal DNA molekülleridir. Bakterilerde genelde çift sarmal yapıda görülürler. Kromozomal DNA plazmid DNA’ ya oranla çok daha büyük yapıda olup tüm yaşamsal bilgiyi kodladığı halde plazmidler onlara nispeten çok daha küçüktür ve daha çok antibiyotik direnci ve virülans gibi belli koşullar altında ihtiyaç duyulan özellikleri kodlarlar (Smillie ve ark., 2010; Toprak ve Özbey, 2023).

Bakteri plazmidleri birçok özellikleri baz alınarak çeşitli sınıflandırmalar tanımlanmıştır. Bu sınıflamalar; Bakteri plazmidleri birçok özellikleri baz alınarak çeşitli sınıflandırmalar tanımlanmıştır. Bu sınıflamalar;

Büyükliklerine göre sınıflandırma; Plazmidler büyüklüklerine ya da molekül ağırlıklarına göre 3 grup olarak karşımıza çıkmaktadır (Toprak ve Özbey, 2023).

- a) Küçük (mini sirküler) plazmidler: Bunlar 1-10x106 dalton ağırlığındadırlar.
- b) Orta plazmidler: Bunlar, 10-50x106 molekül ağırlığındadırlar.
- c) Büyük plazmidler: Bu ölçülerin üzerinde molekül ağırlığına sahip olanlardır (Toprak ve Özbey, 2023).

Uyum durumlarına göre sınıflandırma; Bakteri plazmidleri, tek hücrede beraber bulunup bulunmadıklarına bakılarak şu şekillerde gözlemlenir: Uyumlu Grup: Bir veya daha çok plazmidin tek bakteride bulunması halidir. Uyumsuz Grup: Bu plazmitler birbirlerini iterek direnç göstermesi hali uyumsuz grup olarak tanımlanır (Toprak ve Özbey, 2023).

Konjugatif özelliklerine göre sınıflandırma; Küçük (1-10 kb uzunlukta) plazmidler kendilerini bir bakteriden diğerine transfer edebilecek genetik bilgilere sahip değildirler. Bu nedenle nonkonjugatif bir özellik taşırlar. (Toprak ve Özbey, 2023).

Taşıdıkları özel sekanslara göre sınıflandırma; Plazmidler'in en önemli özelliklerinden birisi, DNA'larında bazı özel işaretleyicilerin kodlarını bünyesinde barındırmasıdır. Konjugatif plazmidler bu özelliklerini başka plazmite aktarma yeteneğine sahiptirler. Bu işaretleyiciler ışığında plazmidler 5 farklı grup içerisinde sınıflandırılırlar. Bunlar; F faktörü (seks pilusu), rezistenslik, virulans, bakteriyosin ve metabolik plazmidler şeklinde sınıflandırılır (Sözen, 2015; Toprak ve Özbey, 2023).

Direnç (R) plazmidleri; İlk olarak Japonya'da dizanteri salgını sırasında *S. dysenteriae* gözlenmiş ve bakterilerden ayrıştırılmış durumda olmasına rağmen *E.coli* ve nice bakteride bulunmuştur (Sözen, 2015; Toprak ve Özbey, 2023).

Kolisinojenik (Col) plazmidleri; Kolsinojenik plazmidleri, kolisin üretme kabiliyeti oluşturan *E.coli* plazmidleridir. Kolisin, Col plazmidi bulundurmeyen hassas bakterilerin çoğalmasına müdahale eden bir proteindir. Col plazmidleri birçok bakteri türünde var olan ve bakteriosini ortaya çıkaran bakteriosinojenik plazmidler gurubu içerisinde yer almaktadır. Kolisinler bakteriyosinlerin örneği olması yanı sıra; duyarlı bakterilerde etkileşime geçerek birçok temel faaliyeti engeller. Kolisinlerin eksi yönde etkilediği faaliyetler; DNA replikasyonu, transkripsiyon, translasyon ve enerji metabolizması olarak karşımıza çıkmaktadır (Toprak ve Özbey, 2023).

Degradasyon plazmidleri; *Pseudomonas* cinsi, yüzden fazla değişik çeşit organik bileşiği karbon kaynağı olarak sarf etmektedir. Bilhassa, oktan, toluen, vb. zehirli karbonları sarf edebilirler. Görüldüğü üzere bu metabolik yeteneğe sahip plazmid degradasyon plazmitidir (Toprak ve Özbey, 2023).

Virülans plazmidleri; Bakterilerdeki virülans faktörlerin belli bir bölümü

kromozomlarında kodlanmasına rağmen bir kısmı da plazmid kökenlidir. Bu plazmidler bakterilerin virülansında etkilerde bulunurlar (Toprak ve Özbey, 2023).

PLAZMİDLERİN BAKTERİDE SAPTANMASI

Bakteriyel popülasyonlarda plazmidlerin varlığını belirlemede fiziksel, morfolojik ve fonksiyonel testlerden fayda sağlanmaktadır. Bakterilerin, bir kısım özel karakterleri hızlıca kazanması ve bu karakterleri nesillere iletmesi veya bunları çabuk yitirmesi, bu özelliklerin plazmidlerce kodlandığının göstergesi olarak kaşıma çıkmaktadır. Önceleri birtakım özellikleri bünyesinde barındırmadığı görülen bakterilerin devam eden bölümlerinde yeni karakterler elde etmesi ve bu karakterleri yeni nesillere aktarması bunların plazmid ile ilişki içerisinde olabileceğini ortaya koymaktadır. Plazmid DNA'sı karşı uçta iken, büyük olan kromozomal DNA başlangıç yerinde (veya buraya yakın) konumlanır. Plazmid DNA elektron mikroskobu sayesinde rahatlıkla gözlenebilir. Plazmid DNA ile kromozomal DNA arasındaki temel ayırt edici özellik büyüklük farkının olmasıdır (Toprak ve Özbey, 2023).

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Direnç; Patojen mikroorganizma ya da suşun, antimikrobiyal ilacın tüketildiği miktar civarında, ilaç kanalıyla etki görmemesidir. Her yıl Avrupa Birliği (AB) ve çevresinde antibiyotiklere dirençli bakterilerden kaynaklı minimum 25 bin insanda ölüm vakası gözlenmektedir. Antimikrobiyal direnç denilince ilk etapta akla antibiyotik direnci gelmektedir. Antibiyotiklere direnç gösteren bakteriler bir taraftan kendisine önceden tesirli ilaçların etkisini ve tedavinin faydalarını indirirken, diğer taraftan da hayvanlar arası veya hayvandan insana bulaşan rahatsızlıkların fazlaca görülmesine sebep olmaktadır. Bu yönüyle konu, halk sağlığı açısından da önem taşımaktadır. Yaşanılan süreçte bütün dünya ülkelerinde kendini belli etmeyen bir salgın şeklinde yayılım gösteren antimikrobiyal direncin global halk sağlığı problemi olduğu Tıp ve Veteriner otoriteleri kanalıyla ortaya koyulmaktadır. Antimikrobiyal ilaçlara gösterilen direnç, mikroorganizmalarda başka durumlar sergileyebilir. Mikroorganizmaların bazıları muadil antimikrobiyal ilaçlara karşı birden fazla direnç mekanizması ortaya koyabilir. Böylece birçok direnç mekanizması oluşturması 'çapraz direnç' tanımını ortaya koymaktadır (Abbasoğlu ve Çevikbaş, 2011; Toprak ve Özbey, 2023). 1970'lerden günümüze gözlenen Gram negatif mikroorganizmaların oluşturduğu direnç problemi önemini fazlaca korumaktadır. Dirençli bakteri probleminin maksimum seviyede görüldüğü yer hastanelerdir. Antimikrobiyal ilaç

tüketiminin hastanelerde hat safhada olması bunun en önemli kanıtıdır (Keyik, 2013; Toprak ve Özbey, 2023).

Hedef proteinleri kodlayan AMR birincil antibiyotik direnci olduğu görülmüştür. Bu yüzden bütün bakteri genomlarında antibiyotik direnç genleri mevcuttur (Wright, 2007; Toprak ve Özbey, 2023). Antibiyotik direnci yalnızca patojen bakterilerle sınırlanmamıştır. Bu direnç çevresel bakteriler arasında da maksimum seviyede yayılmıştır. Direnç mekanizmalarının geniş genetik farklılıklarının varlığından dolayı büyük oranda gözlemlendiği bölgeler doğal ekosistemler ve serbest yaşayan mikroorganizmalar arasındadır. Rezistom; mikrobiyal antibiyotik direnci ile ilgili gen topluluklarıdır (Levy ve Marshall, 2004; Toprak ve Özbey, 2023). Yer altı suları ve Antarktik suları vb. bakir çevrelerde bakterilerde dahi direnç havuzlarının varlığı gözlemlenmiştir (Martinez, 2008; Bhullar ve ark., 2016; Toprak ve Özbey, 2023). Antimikrobiyal ilaçlara direnç 3 şekilde ortaya konulmaktadır:

1. **Doğal Direnç:** Bazı antimikrobiyal ilaçlar bakterinin genetiği sayesinde bakteriye etki edemez ve bu da doğal direnç olarak karşılık bulur.
2. **Kazanılmış Direnç:** Bakterideki kalıtsal hususların varyasyonu; transpozon ya da plazmid DNA'sında oluşan mutasyonlarla oluşur.
3. **Dış Etkenlere ve Şartlara Bağlı Direnç:** PaO₂ değerleri, dokuda asitlik veya bazlık derecesi farklılıkları, antimikrobiyal ilacın enfeksiyon alanına yetişememesi faktörlerinden dolayı in-vitro denemelerine cevap veren antimikrobiyal ilaçlar in-vivo alanda cevap vermeyebilir (Keyik, 2013; Toprak ve Özbey, 2023).

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARA DİRENÇ MEKANİZMALARI

İlacın Hedefine Ulaşamaması

İlacın hedefe ulaşamaması, ilacın içeri alınmasındaki azalmadan ya da atılmasını hızlandıran pompa sistemlerinden kaynaklanabilmektedir. Bir antibiyotığın etki gösterebilmesi için öncelikle hedefine ulaşması gerekir. Dış zar antibiyotığın hedefe ulaşmasını engelleyebilir. Ajanın hücre dışına atılmasını sağlayan aktif pompa sistemlerinin varlığı yaklaşık olarak 15 yıl önce tetrasiklinler için belirlenmiştir. Ayrıca makrolidler, kloramfenikol, kinolonların da direnç gelişimine neden olabileceği son yıllarda anlaşılmıştır.

İlaç Etkinliğini Gideren Enzimlerin Üretimi

Antibiyotik sınıfına dirençli önde gelen mekanizmalar vardır. Örneğin, Beta laktamazlar penisilin gibi antibiyotikleri kapsayan beta laktam grubu ajanları hidrolize eder ve direnç gelişimine yol açar.

İlacın Bakteri Hücresindeki Hedefini Değiştirmesi

Bu değişimlerin bazıları esas hedef tek bir mutasyon ile hücresel işlemlerini devam ettiren fakat aşama bağlanma özelliği düşük yeni bir hedefin yapılması ile ilgilidir.

İlaç Hedefinin Dışında Başka Bir Metabolik Yolun Kullanılması

Bazı bakteriler ilaca duyarlı hedefe gereksinimi kaldıracak yeni bir metabolik yol geliştirebilirler (Ustaçelebi, 1999; Toprak ve Özbey, 2023).

Betalaktamlara Direnç

Betalaktam direnç mekanizması; betalaktamaz enzimlerinin antibiyotiğin aktivitesini bozmasıyla, bakterideki hedef enzimlerin (beta-laktamaz) etkilenmemesi ve hedef enzimlerin modifikasyonu ile ortaya çıkmaktadır (Walsh, 2000; Toprak ve Özbey, 2023).

Hedef yapıdaki değişim sonrası antibiyotik bağlanamamasından dolayı dirençli suşlarda penisilin bağlayan proteinlerde değişim olur penisilin dirençli bu suşlarda penisilin bağlayan protein değişimleri beta-laktam afinitesinin düşmesine sebep olur. Betalaktam ajanlara dirençte rol oynayan gram negatiflerde porin değişikliğine bağlı olarak geçirgenlik azalır. Betalaktam antibiyotiğinin hücre içinde birikmesi aktif pompa sistemi ile önlenir ve böylece birçok antibiyotik grubuna direnç gelişir (Ustaçelebi, 1999; Toprak ve Özbey, 2023).

Aminoglikozitlere Direnç

Genel olarak streptomisin direncinde önem taşımaktadır. 30S ribozomal alt bölümünde mutasyon nedeniyle ortaya çıkan farklılık temellidir.

Geçirgenlik Azalması

Kromozomal mutasyonla iç ve dış zarda oluşan farklılıklar neticesinde ilaç hücre içine giremez.

Enzimatik Direnç

Amino glikozitler hücre içine enerji kullanarak göçer ve bu göçmenin ana sebebi amino glikozitlerin pozitif yüklü bir bileşik olmasından kaynaklıdır. Enzim yapısında değişikliğe neden olan enzimler bulunur. Bu enzimler; Fosfotransferazlar (APH), Asetiltransferaz (AAC), Adeniltransferazlar (ANT)'dır (Abbasoğlu ve Çevikbaş, 2011; Öztürk, 2002; Toprak ve Özbey, 2023).

Kloramfenikollere Direnç

Kromozom ya da plazmid denetimi altında sentezlenen “kloramfenikol asetiltransferaz” (CAT) enzimini meydana getirir (Abbasoğlu ve Çevikbaş, 2011; Öztürk, 2002; Toprak ve Özbey, 2023).

Glikopeptidlere Direnç

Glikopeptidler, gram negatif (gram (-)) bakterinin hücre çeperinden iletilmemesi nedeniyle dolayı doğal dirençli olarak gözlenir (Abbasoğlu ve Çevikbaş, 2011; Öztürk, 2002; Toprak ve Özbey, 2023).

Tigesiklinlere Direnç

Gram (-), aerobik, anaerob patojenler ve gram pozitif tigesiklin direnç görülür. 30S ribozomal alt bölümlere tekrarlı birleşerek protein sentezini ortadan kaldırır. Tetrasiklinlerden değişik bağlanma bölgeleri vardır. Bu nedenle Tet M proteini tesir etmez ve tetrasiklinlerin beş katı tesir gösterir. Direnç ilerlemesi; ribozomal koruma ve dışa atım pompası mekanizmalarıyla oluşmaktadır (Abbasoğlu ve Çevikbaş, 2011; Toprak ve Özbey, 2023).

Kinolonlara Direnç

Kinolonlara direncin mekanizması kromozomal mutasyon yöntemiyle oluşur. Kinolonlara direncin önemli mekanizmaları; hedef enzimde farklılık bulunması ve hücre içine ilacın alımının düşürülmesidir. Direnç ilerlemesi kromozom temellidir (Park ve ark., 2011). Florokinolonlar, bakteri DNA girazını yok eder ayrıca bakterisidaldirler. Gram negatif bakterilerin birden fazla türüne kuvvetli etkinlik gösterirler. Kinolonların ana bölümüne yan zincirlerin ilavesiyle farklı kinolonlar oluşturulmuştur. Günümüz kuşağı kinolonlar, gram negatiflere tesirlerinin artırılması yanında, gram pozitif ve anaerobik bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda da tesirlidir (Yılmaz, 2017; Toprak ve Özbey, 2023).

POLİMİKSİNLER ve KOLİSTİN

Polimiksin

İlk kez bir gram pozitif bakteri (GPB) olan *Paenibacillus polymyxa* subsp. *colistinus*’dan izole edilmiş polipeptid grubu bir antimikrobiyaldir (Stansly ve Schlosser, 1947; Toprak ve Özbey, 2023). Polimiksin sınıfında A’dan E’ye kadar beş farklı polimiksin bulunmakta olup bunlardan sadece polimiksin B ve polimiksin E klinik kullanımında yer alır. Hem kolistin hem de polimiksin B, bu bakterilerin ribozomal olmayan proteininin ikincil metabolitidir (Biswas ve ark., 2012; Toprak ve Özbey, 2023). Günümüzde polimiksinler çoklu antibiyotik

direnci geliştiren *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz oluşturan enterik bakteriler vb. problemli mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlar için zorunlu tuketilen antibiyotik grubudur (Li ve ark., 2006; Toprak ve zbey, 2023). Dünya Sağlık rgt (DSÖ), ilkin 2005 yılında yayınladığı raporlarla kolistini gıda üretimi yapılan hayvanlarda kullanımı kritik öneme sahip antimikrobiyallar arasında göstermektedir (WHO, 2019; Toprak ve zbey, 2023). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve Avrupa Hastalık nleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) zellikle son yıllarda “Tek Sağlık” kavramı kapsamında çalışmalarda bulunmuş olup yayınladığı raporlarda antibiyotik direnciyle gıda, veteriner hekimlik ya da evre gibi farklı sektörlerin ilişkisini ortaya koymaya çalışmış; tüketicilerin ilgisini bu alana yönlendirmeye odaklanmıştır (EFSA/ECDC, 2020; Toprak ve zbey, 2023).

Kolistin

Kolistinin kimyasal yapısı; polimiksinler amfipatik, non ribozomal olarak sentezlenen, bir amid bağı ile metil-6-oktanoik aside bağlanmış onlu peptid grubu içeren siklik lipopeptitlerdir. Onlu peptid grubunda yedi aminoasit bir halka oluşturur ve bu halkaya diğer üç aminoasit düz bir zincir şeklinde bağlıdır. Peptid gruplarında yer alan amino asitlerin kompozisyonuna ve yağ asit gruplarına göre farklı polimiksinler tanımlanmıştır. Kolistin; tripeptid yan zincirle birlikte D ve L- aminoasitlerinin oluşturduğı siklik hepta peptid halkasını içermektedir. Yan zincir aıl grubu ile yağ asidine kovalent olarak bağlanmaktadır (Li ve ark., 2019; Toprak ve zbey, 2023).

Kolistinin Antimikrobiyal Etkisi

Kolistin, gram negatif bakteriler (GNB) için seçici olarak bakterisidaldir ve gram pozitif bakteriler (GPB) ile aside dirençli bakterileri etkilemez. Kolistin, bu tür bakterilerin membranlarında liposakkarit (LPS) moleküllerinin varlığı nedeniyle sadece GNB'lere karşı etkilidir. GNB membranlarında bulunan LPS molekülleri kolistin için hayati öneme sahiptir, çünkü kolistin etki mekanizması LPS molekülleri ile etkileşime dayanır (Falagas ve ark., 2005; Li ve ark., 2019; Sabnis ve ark., 2019; Toprak ve zbey, 2023). Kolistinin etki mekanizması, kolistin GNB yakınına gelmesiyle başlar (Janssen, 2020; Toprak ve zbey, 2023).

Kolistinde Direnç Mekanizmaları

Enterobacteriaceae'da mcr-1 geni tarafından kodlanan plazmid aracılı kolistin direncinin Çin'deki çoklu kaynaklardan (Liu ve ark., 2016; Toprak ve zbey, 2023) ve dünya çapındaki hayvan kökenli örneklerden

tanımlanmasından (Skov ve Monnet, 2016; Toprak ve Özbey, 2023) bu yana, Avrupa'da gıda tüketimi amaçlı üretilen hayvanlarda insan sağlığı üzerinde bir etkisi olabileceği gerekçesiyle polimiksinlerin kullanımı sorgulanmaya başlanmıştır. Bildirilen kolistin direnci, birçok farklı direnç mekanizması kolistin direncine yol açabildiğinden dolayı doğrudan mcr-1 geniyle ilişkilendirilememektedir (EFSA/ECDC, 2020; Toprak ve Özbey, 2023).

Enterobacteriaceae'da tanımlanan ve plazmid aracılı mcr-1 geninden aktarılan polimiksin direnci küresel olarak önemli ölçüde endişe yaratmış olup şu anda en çok konuşulan polimiksin direnç mekanizmasıdır (Liu ve ark., 2016; Toprak ve Özbey, 2023). Temmuz 2016'da, *E. coli* 'de plazmid aracılı yeni bir kolistin direnci belirleyicisi olan mcr-2 geni tanımlanmıştır. Muhtemelen LPS ekstremitisini değiştiren bir fosfoetanolamin transferaz olan mcr-2, mcr-1 ile % 80.6 oranında aminoasit benzerliğine sahiptir (Xavier ve ark., 2016; Toprak ve Özbey, 2023). Daha sonra mcr-3 (Yin ve ark., 2017), mcr-4 (Carattoli ve ark., 2017; Toprak ve Özbey, 2023) ve mcr-5 (Borowiak ve ark., 2017; Toprak ve Özbey, 2023) genleri tanımlanmıştır. Birleşik Krallık'ta domuzlardan izole edilmiş *Moraxella* sp.'da mcr-6 geni (Abu Oun ve ark., 2017; Toprak ve Özbey, 2023), Çin'de kanatlılardan izole edilmiş *K. pneumoniae*'da mcr-7 geni (Yang ve ark., 2018; Toprak ve Özbey, 2023), yine Çin'de domuzlardan ve insandan izole edilen *K. pneumoniae*'da mcr-8 geni (Wang ve ark., 2018; Toprak ve Özbey, 2023), Amerika Birleşik Devletleri'nde insandan izole edilmiş *Salmonella enterica*'da mcr-9 geni (Carroll ve ark., 2019) ; Toprak ve Özbey, 2023) ve Çin'de insandan izole edilen *Enterobacter roggenkampii*'de mcr-10 geni (Wang ve ark., 2020; Toprak ve Özbey, 2023) tanımlandığı bildirilmiştir.

ALABALIKLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI ve ANTİBİYOTİK ÇEŞİTLERİ

Alabalıklarda Bakteriyel Patojenler ile Mücadele

Son zamanlarda su ürünlerinde, bakterilere karşı aşı ve antibiyotik tüketimi yaygınlık kazanmıştır. Türkiye'de balık patojeni bakterileri içeren *Yersinia ruckeri*, *Lactococcus garvieae* ve *Vibrio* sp. çeşitlerine uygun ruhsatlı aşılar üretilerek sıklıkla tüketilmektedir. Aşı kullanımının yaygınlaşması ile antibiyotik kullanımının azaltılması beklenmektedir. Türkiye'de su ürünleri üretim tesislerinde kullanılan antibiyotikler; sulfadiazin+trimetoprim, amoksisilin-klavulanik asit, florfenikol, oksitetrasiklin, enrofloksasin ile oksolinik asit etken maddelerini bünyesinde barındıran 41 ruhsatlı hazır balık ilaçlarının varlığı rapor edilmiştir (Kayış, 2019; Toprak ve Özbey, 2023).

Antibiyotik Kullanımı ve Bakteriyel Direnç

Antibiyotik tüketiminin hastalıklarla başa çıkmada ciddi önem taşıması ve genel kullanımından dolayı doğal olarak beraberinde birçok sorunu da gün yüzüne çıkarmıştır. Sorunlar antibiyotiklerin pahalı oluşu ve temin edilmesinde kullanılan para ilk etapta düşünülen sorun olsada antibiyotiklerin canlı yaşamına ve çevreye zararlı katkılarının olması günümüz coğrafyasında kendine önemli bir yer edinmiştir. Antibiyotiklerin bakterilerle mücadelesinde ve etkili bir şekilde tüketilmesinde bazı biyokimyasal yollar tanımlanmıştır. Bu yollar 2 şekilde belirtilmektedir. Birincisi bakteriyostatik (bakterilerin üremesini engelleyici) özelliğe sahip antibiyotikler, ikincisi de bakterisit (bakterileri yok eden) antibiyotiklerdir. Antibiyotikler bakterilerde bazı değişiklere yol açarlar. Bunların ilki hücre duvarı sentezini yok etmektir. İkincisi protein sentezi inhibitörleri, üçüncüsü nükleik asit fonksiyonu veya sentezini inhibe edenler ve son olarak dördüncüsü hücre membranı görevini etkileyen durumlar olarak gözlenmiştir. Antibiyotiklerin bakteri üzerindeki hakimiyeti direnç genleri vesilesiyle zaman geçtikçe etkisini yitirir. Bakterilerin az miktarda antibiyotik ile etkileşim halinde olması sebebiyle direnç genleri ortaya çıkmaktadır. Direnç mekanizmasının varlığı da bakterilerle savaşmak için sayısız antibiyotiğin bulunmasını ve daha çok antibiyotik tüketilmesini zorunlu kılmıştır. Bu sebeplerden dolayı bilim insanları birbirinden değişik kökenli bakterilerin var olan antibiyotiklere gösterdikleri dirençleri çalışma olanağı bulmuşlardır (Gülay, 2017; Toprak ve Özbey, 2023).

Balıklarda Antibiyotik Uygulamaları

Geçmişten günümüze balık hastalıklarının ortadan kaldırılmasında ilk akla gelen yöntem antibiyotik kullanımı olmuştur. Antibiyotikler su ve yeme eklenerek ya da enjeksiyonla tüketilmektedir. Balıklarda tüketilen 41 adet ruhsatlı ilaç mevcuttur. Bu ilaçların 15 tanesi florfenikol, 9 tanesi sülfadiazin+trimetoprim, 12 tanesi oksitetrasiklin, 2 tanesi enrofloksasin, 2 tanesi amoksisiklin ve 1 tanesi de oksolinik asit barındırır (URL 1, 2015; Toprak ve Özbey, 2023).

Sülfonamid grubu ilaçlar; balıklarda tedavi ve korunma amaçlı tüketilir.

Florfenikol, balıklarda furunkulozisin tedavisinde tüketilir. (URL 1, 2015; Toprak ve Özbey, 2023).

Kinolonlar; insan ve hayvan sağlığında tercih edilen geçmişten günümüze en etkili ve en çok tercih edilen antibiyotik çeşididir (Samanidou, 2007; Toprak ve Özbey, 2023).

Tetrasiklin grubu antibiyotikleri; balıklarda büyüme arttırıcı ve *Pseudomonas* enfeksiyonlarının giderilmesinde tüketilir (Namdari ve ark., 1999; Toprak ve Özbey, 2023).

Sucul sistemlerden izole edilen bakterilerin dirençlilik durumları, sucul ekosistemlerde genellikle insan patojeni olan çeşitler öncelikli görülmektedir. Öncelikli görülen türlerin başında gelen *E. coli* çoğu sistemde kalıntı kirlilik diye adlandırılmakta olmasının yanı sıra antibiyotik dirençlilik ile ilgili yapılan çalışmalara ışık olmuştur. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde alabalık üretim tesislerinden ayrıştırılan 133 bakterinin antibiyotik direnciyle ilgili yapılan çalışmada maksimum direnç cephalothin % 70, amoxicillin-klavulanik asit % 63 ve ampicillin % 62 oranında direnç gösterdikleri bildirilmiştir (Çapkın ve ark., 2017; Toprak ve Özbey, 2023).

Yazar Katkuları

Bu derlemenin araştırılması ve yazım aşamaları Esra Toprak ve Ülkü Özbey tarafından yapılmıştır. Tüm yazarlar bu derlemenin yayınlanmış versiyonunu okuyarak kabul etmişlerdir.

Finansman

YLMUB021-01 nolu projeyi Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi desteklemiştir.

Çıkar Çatışmaları

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

KAYNAKLAR

- Abbasoğlu, U., Çevikbaş, A., 2011. Farmasötik Mikrobiyoloji. 1. baskı. Ankara: Efil Yayınevi, s.527-531.
- AbuOun, M., Stubberfield, E.J., Duggett, N.A., Kirchner, M., Dormer, L., NunezGarcia, J., Randall, L.P., Lemma, F., Crook, D.W., Teale, C., Smith, R.P., ve Anjum, M.F., 2017. mcr-1 and mcr-2 (mcr-6.1) variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1;72(10):2745-2749.
- Banerjee, R., Johnson, J.R., 2014. A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of *Escherichia coli* sequence type 131. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(9): 4997-5004.
- Brenner, F.W., Villar, R.G., Angulo, F.J., Tauxe, R., Swaminathan, B., 2000. *Salmonella* nomenclature. *J Clin Microbiol* 38(7):2465-2467.
- Bhullar, K., Wagglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E.D., Johnston, M.D., Barton, H.A., Wright, G.D., 2016. Study on the antimicrobial resistance of animals. *Animal Health Prod and Hyg*, 5(2):472-476.
- Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J.A., Hendriksen, R.S., Szabo, I., Malorny, B., 2017. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, mcr-5, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1;72(12):3317-3324.
- Biswas, S., Brunel, J-M., Dubus, J-C., Reynaud-Gaubert, M., Rolain, J.M., 2012. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti infective Therapy*, 10(8):917-34.
- Carroll, L.M., Gaballa, A., Guldinmann, C., Sullivan, G., Henderson, L.O., Wiedmann, M., 2019. Identification of Novel Mobilized Colistin Resistance Gene mcr-9 in a Multidrug-Resistant, Colistin-Susceptible *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Isolate. *mBio*, 7;10(3):e00853-19.
- Carattoli, A., Villa, L., Feudi, C., Curcio, L., Orsini, S., Luppi, A., Pezzotti, G., Magistrali, C.F., 2017. Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 3;22(31):30589.
- CDC, 2018. Antibiotic Resistance Threats in the United States.

<https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>.

- Croxen, M.A., Finlay, B.B., 2010, Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol.* 8(1):26-38.
- Çapkın, E., Özdemir, S., Öztürk, R.C., Altınok, I., 2017. Determination and transferability of plasmid mediated antibiotic resistance genes of the bacteria isolated from rainbow trout. *Aquaculture Research*, 48(11):5561-5575.
- Demir, O., 2008. Türkiye Su Ürünleri Yetiştiriciliği ve Yem Sektörüne Genel Bakış, *Journal of Fisheries Sciences*, 2(5):704-710.
- ECDC/EFSA, 2020. Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. EFSA/ECDC, The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. *EFSA Journal*, 18(3):6007
- FAO, 2011. Small-scale rainbow trout farming. *FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper*, 561:1-81.
- Falagas, M.E., Kasiakou, S.K., Saravolatz, L.D., 2005. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*, 40(9):1333-41.
- FAO, 2014. Fisheries and Aquaculture Department, The State of World Fisheries and Aquaculture, Roma.
- FAO, 2024b. FishStat Plus-Universal software for fishery statistical time series <http://www.fao.org/fishery/statistics/software/fishstat/en>
- Froese, R., Pauly, D., 2019. Fish Base *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum, 1792), <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=127185>.
- Gast, 2003. *Salmonella* Enteritidis Deposition in Eggs after Experimental Infection of Laying Hens with Different Oral Doses, 76(1):108-13.
- Gülay, Z., 2017. Antibacterials and their mechanism of action at the bacterial cell. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases-Special Topics*, 10(1):6-19.
- Günaydın, M., 2004. “Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı”. *Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları*. Ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye: s. 45-67.
- Galindo, Méndez, M., 2020. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. In *E. coli Infection*, Intech Open.
- İzgür, M., 2006. *Salmonella* enfeksiyonları. *Kanatlı Hayvan Hastalıkları*. Medisan Yayınevi, Ankara, 41-53.

- Janssen, A.B., 2020. Mechanisms and evolution of colistin resistance in clinical Enterobacteriaceae, Utrecht University.
- Kayış, Ş., 2019. Analysis of fish health status in terms of sustainability of aquaculture in Turkey-A swot analysis. *Aquaculture Studies*, 19(1):69-76.
- Keyik, Ş., 2013. *Acinetobacter baumannii* Suşlarında OXA-23 ve OXA-58 ipi Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması ve FGE Yöntemiyle Klonal kınılığının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Konya Selçuk Üniversitesi.
- Köşker, Z.P., 2010. Enterobacteriaceae. in: *Tıbbi mikrobiyoloji*. Ed: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. 6. Baskı. 301-15.
- Kuntz, T.B., Kuntz, S.T., 1999. Enterohemorrhagic *E. coli* infection. *Primary Care Update*, 3(2):192-196.
- Kılıçturgay, K., Gökırmak, F., Töre, O., Gedikoğlu, S., 1993. *Klinik mikrobiyoloji*. Onur yayıncılık. Bursa: s. 45-52.
- Levy, S.B., Marshall, B., 2004. Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses, *Nature Medicine Supply*, 1(10)122-129.
- Li, J., Nation, R.L., Turnidge, J.D., Milne, R.W., Coulthard, K., Rayner, C.R., Paterson, D.L., 2006. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrugresistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet infectious diseases*, 6(9):589-601.
- Li, C., Lillehoj, H.S., Gadde, U.D., Ritter, D., Oh, S., 2018. Characterization of *Clostridium perfringens* strains isolated from healthy and necrotic enteritisafflicted broiler chickens. *Avian Diseases Sciences*, 61(2):178-185.
- Li, Z., Cao, Y., Yi, L., Liu, J.H., Yang, Q., 2019. Emergent Polymyxin Resistance: End of an era *Open Forum Infect Dis*, 1;6(10):368.
- Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., et al 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2):161-168.
- Martinez-Martinez, L., Cano, M.E., Rodriguez-Martinez, J.M., Calvo, J., 2008. Plasmidmediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 6(5): 685- 711.
- Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A., 2010. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı, Atlas Tıp Kitabevi, 301-315.
- Namdari, R., Abedeni, S., Law, F.C.P., 1999. A Comparative tissue distribution study of oxytetracycline in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* and chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha* *Aquacult. Res.*

4(30):279-286.

- Nicolas-Chanoine, M.H., 2014, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev*, 27(3):543-74.
- Novick, R.P.N., 1981. The development and spread of antibiotic-resistant bacteria as a consequence of feeding antibiotics to livestock.
- Oteo, J., Lázaro, E., Abajo, F.J., Baquero, F., Campos, J., 2005. Antimicrobial resistant invasive *Escherichia coli*. Spain, *Emerg Infect Dis*, 11(4):546-53.
- Öznile, AM., 2008. Enterobacteriaceae. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere göre enfeksiyonlar, 3.Bask. s.2126-2136.
- Özkuyumcu, C., 2009. Klinik Bakteriyoloji El Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi.
- Öztürk, T., Didinen, B. I., Doğan, G., Özer, A., Bircan, R. 2002. Gökkuşluğu alabalığında, (*Oncorhynchus mykiss*, W., 1792) lactococcosis hastalığı ve *Lactococcus garvieae*'nin antibakteriyel duyarlılığı. Ulusal Su Günleri 2009 Sempozyumu, Elazığ.
- Park, Y.S., Adams-Haduch, J.M., Shutt, K.A., et al. 2011. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 56(4):1870-76.
- Ruppe, E., Hem, S., Lath, S., 2009. CTX-M β -Lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections. *Emerging Infectious Diseases* 15(5):741-748.
- Russo, T.A., Johnson, J.R., 2003. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem, *Microbes and infection*, 5(5), 449-456.
- Sabnis, A., Klöckner, A., Becce, M., Evans, L.E., Furniss, R.C.D., Mavridou, D.A., Stevens, M.M., Edwards, A.M., 2019. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. *bioRxiv*, 479618.
- Samanidou, V.F., Evaggelopoulou, E.N., 2007. Analytical strategies to determine antibiotic residues in fish. *J. Sep. Sci*, 2(30):2549-2569.
- Sarıeyüpoğlu, M., Özcan, M., Barata, S., 2017. Gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nda deri ensizyonu ile operasyon uygulanması ve balığın canlılığının kontrolü üzerine bir araştırma. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 29(1):9-13.
- Smillie, C., Garcillan-Barcia, M.P., Francia, M.V., et al 2010. Mobility of plasmids. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3):434-52.

- Stansly, P., Schlosser, M., 1947. Studies on polymyxin: isolation and identification of *Bacillus polymyxa* and differentiation of polymyxin from certain known antibiotics. *Journal of bacteriology*, 54(5):549-556.
- Skov, R.L., Monnet, D.L., 2016. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Eurosurveillance*, 21(9):30155. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155.
- Strohl, A.W., Rouse, H., Fisher, B.D., 2006. "Microbiology", An Ö Çeviri Editörü. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, Türkiye: s.175-177.
- Timur, G., Karataş, S., Akaylı, T., Ercan, D., (2009). "A Histopathological Study of Hexamitiasis in Farmed Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Fry in Turkey", *Bul . Eur. Ass. Fish Pathol.*, 29(3),104-108.
- Toprak E., Özbey Ü., 2023. Tunceli ilindeki alabalıklarında plazmid kaynaklı klistin direnç genlerinin multipleks polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanması. *Ulusal Tez Merkezi*.(780109).
- Torres, A.G., 2011. Pathogenic *Escherichia coli* in Latin America. Bentham Books: p.5 54.
- Töreci, K., 2002. *Escherichia türleri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2.baskı. Nobel Tıp Kitabevi Cilt 2. Ankara: s.1564-1575.
- TÜİK, 2024a. Su Ürünleri İstatistikleri <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=97&locale=tr>
- URL1, 2015. <https://interactivepdf.uniflip.com/2/34834/312877/pub/document.pdf>.
- Ustaçelebi, Ş., 1999. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitapevi; Ankara, 480-96.
- Wang, R., Lucy, V.D., Shaw, L.P., Bradley, P., Wang, Q., et al. 2018. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene *mcr-1*. *Nature Communications*, 2(9):1-9.
- Wang, C., Feng, Y., Liu, L., Wei, L., Kang, M., ve Zong, Z., 2020. Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerging Microbes & Infections*, 5(9):508-16.
- Walsh, C., 2000. Antibakteriyel İlaç Direnci Sağlayan Moleküler Mekanizmalar, *Nature*, 1(406):775-781.
- WHO, 2019. World Health Organization global report on surveillance
- Wiles, T.J., Kulesus, R.R., Mulvey, M.A., 2008, Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*, *Experimental and molecular pathology*, 85(1):11-19.

- Willke, A., 2008. *Escherichia coli* ishallerinde etyoloji ve patogenez. *Ankem Derg*, 1(22): p.188-191.
- Wright, A.V., Morelli, L., Vogensen, F.K., 2007. *Lactic Acid Bacteria, Microbiological and Functional Aspects*. CRC Press, Third Edition.
- Xavier, B., Lammens, C., Ruhel, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H., Malhotra-Kumar, S., 2016. Identification of a novel plasmid-mediated colistinresistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, 7;21(27).
- Yang, Y.Q., Li, Y.X., Lei, C.W., Zhang, A.Y., Wang, H.N., 2018. Novel plasmidmediated colistin resistance gene *mcr-7.1* in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1;73(7):1791-1795.
- Yılmaz, E., 2017. Kinolonlar, *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi*, 10(1):99-105.
- Yin, W., Li, H., Shen, Y., Liu, Z., Wang, S., Shen, Z., Zhang, R., Walsh, T.R., Shen, J., ve Wang, Y., 2017. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. *MBio*, 8, e00543-17.