

**SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA AKADEMİK
ÇALIŞMALAR**

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Cem EVEREKLIOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Çağatay KARACA

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Editörler / Editors • Prof. Dr. Cem EVEREKLİOĞLU
Dr. Öğr.Üyesi Çağatay KARACA
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Karaf Ajans

Birinci Basım / First Edition • © MART 2020

ISBN • 978-625-7938-95-2

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

Telefon / Phone: +90 312 384 80 40

web: www.gecekitapligi.com

e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

**SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA AKADEMİK
ÇALIŞMALAR**

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Cem EVEREKLİOĞLU*

Dr. Öğr. Üyesi Çağatay KARACA

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim
Dalı, Kayseri, Türkiye
Elektronik Posta: evereklioglu@erciyes.edu.tr

gece
kitaplığı

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

ÖZEFAGUS MOTİLİTESİNDE KLİNİK FİZYOLOJİ

Selami Ilgaz KAYILIOĞLU 1

Bölüm 2

İSKELETSEL SINIF III MALOKLUZYONLARIN
ORTODONTİDEKİ YERİ VE TEDAVİ
YAKLAŞIMLARI

Gökhan ÇOBAN, İbrahim YAVUZ 13

Bölüm 3

MHC GEN BÖLGESİ VE HLA

Çigdem KEKİK 37

Bölüm 4

GEBELİK VE TOKSOPLAZMOZ

Salih Atakan NEMLİ 47

Bölüm 5

DİSTONİLER

Ülkü Figen DEMİR..... 61

Bölüm 6

MAKSİLLER SİNÜS HASTALIKLARI

Günay YAPICI YAVUZ 85

Bölüm 7

MİYOPİ VE PROGRESYONUNUN KONTROLÜ

Emine ÇİLOĞLU 111

Bölüm 8

PİLLERİNÇALIŞAN,ÇEVREVEHALKSAĞLIĞINA ETKİLERİ

Ece Fidan KÜÇÜK, Seyfi DURMAZ 131

Bölüm 9

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Zeynep GÜMRÜKÇÜ, Elif HAŞİMOĞLU,
Mert KARABAĞ, Erdinç SULUKAN,

Emre BALABAN..... 155

Bölüm 10

EROZYONNEDENİYLE DİŞ SERT DOKULARINDA OLUŞAN DEMİNERALİZASYONU DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Ayça SARIALIOĞLU GÜNGÖR 181

Bölüm 11

TARIM İŞÇİLERİNİN SAĞLIK RİSKLERİ

Filiz ADANA, Duygu YEŞİLFİDAN,

Nazife KOÇ207

Bölüm 12

ENDODONTİDE AĞRI VE AĞRI YÖNETİMİ

Ayfer Atav ATEŞ 223

Bölüm 13

KANSER PATOGENEZİNDE VE TEDAVİSİNDE SİTOKİNLERİN ROLÜ

Özlem COŞKUN 247

Bölüm 14

ENDODONTİDE RUBBER-DAM KULLANIMI

Burçin ARICAN 269

Bölüm 15

BENİGN ANOREKTAL SCHWANNOMA'NIN
TRANSANAL SUBMUKOZAL REZEKSİYONU

Yasin DURAN 287

Bölüm 16

MYELOFİBROZİSTE GELENEKSEL, GÜNCEL VE
UMUT VADEDEN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Aydan AKDENİZ 297

Bölüm 17

PİLONİDAL SİNÜS

Aylin Hande GÖKÇE 325

Bölüm 18

OVER KANSERİNDE NEOADJUVAN
KEMOTERAPİNİN YERİ

Hülya Ayık AYDIN 333

Bölüm 19

FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

Turgay ÇOKYAMAN 351

Bölüm 20

VARİS TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Ali İhsan TEKİN 379

Bölüm 21

MALESMA TEDAVİSİNDE BİTKİSEL YAĞLARI İÇEREN KLASİK EMÜLSİYON TASARIMI

Mustafa Kutlu KAYTAN 393

Bölüm 22

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON BÖLÜMÜ ÖĞRENCİLERİNİN MESLEKLERİ HAKKINDAKİ MEMNUNİYET DÜZEYLERİ

Müşerref SEDEF, Didem ÇEVİK 403

Bölüm 23

SAĞLIK BÖLÜMÜ ÖĞRENCİLERİNİN MESLEK ETİĞİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLERİNİN İNCELENMESİ

Nermin KOÇ, Pınar Sevda Mehel TUTUK,
Şafak Ceren UÇAK, M. Merve ÇAKAL 419

Bölüm 24

HEMŞİRE-HEMŞİRE İŞBİRLİĞİNİ ELE ALAN ÇALIŞMALARIN İNCELENMESİ

Sevilay POLAT, Cuma DEMİR 435

Bölüm 25

REKTUM ANATOMİSİ

Bartu BADAĞ 453



Bölüm 1

ÖZEFAGUSMOTİLİTESİNDEKLİNİK FİZYOLOJİ

Selami Ilgaz KAYILIOĞLU¹

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Bilindiği gibi özefagus (yemek borusu) yutak ve mideyi birbirine bağlayan fibromusküler yapıda tüp şeklinde bir organdır. Özefagusun bilinen tek bir görevi vardır, bu da ağızdan alınan gıdaların sindirim organlarının bulunduğu batına ulaştırılmasıdır. Bu görev ilk bakışta basit görülse de yutulan her lokmanın yaklaşık 25 cm'lik bir mesafe boyunca bekletilmeden iletilmesi için son derece uyumlu olarak kasılan ve gevşeyen farklı uzanımında kaslara, yani sağlıklı bir peristaltik harekete ihtiyaç vardır. Özefagusun iki farklı kas tabakası bulunur. Özefagus seyrine paralel olarak uzanan longitudinal kaslar ve dik olarak uzanarak çember şeklinde özefagusu saran sirküler kaslar bu organın kas tabakasını oluşturur. Sağlıklı bir insanda ağızda hazırlanan bir lokmanın özefagusa iletilmesiyle mideye ulaşması arasında geçen süre yaklaşık 8 saniyedir (Martins, 2018).

Özefagusta sindirim olmaması, hızlı geçiş süresi ve geçen gıdanın kıvamlı oluşu gibi nedenlerden ötürü özefagus mukozası çok katlı yassı epitelle döşelidir ve yenilenme hızı göreceli olarak yüksektir. İnsanda bu epitelin keratinsiz olması bazı hayvanlardaki durumun aksine daha yumuşak gıdaların tolere edilebilmesine neden olmaktadır. Submukozada yer alan mukus salgılayıcı özefagus bezleri ve özefageal kardiyak bezler de özefagus mukozasının korunmasında rol alır. Özefagusun alt ucunda özefagus mide bileşkesinin hemen üzerinde çok katlı yassı epitel gastrik silindirik epitele dönüşür. Bu dönüşümün oluşturduğu sıklıkla zikzak şeklindeki çizgiye Z çizgisi denir. Histolojik olarak bu çizginin altında kalan alan mide kardiyası olarak nitelendirilse de, anatomik ve cerrahi olarak midenin başlangıcı alt özefagus sfinkterinin kapattığı nokta olarak kabul edilir. Bu noktanın sağlıklı insanda Z çizgisinin 2-3 cm distalinde olması beklenir.

Özefagusun işlevini doğru anlayabilmek için özefagusun iki ayrı bölümde incelenmesinde fayda vardır: Servikal özefagus ve torasik özefagus yutma ve gıdayı ilerletme görevlerini kendilerine özgü kas yapısıyla birbirleriyle

eşgüdümlü olarak gerçekleştirir. Servikal özefagus çizgili ve düz kaslardan oluşurken, özefagusun mideye kadar uzanan distal kısmı tamamen düz kaslardan oluşur. Yutma işlevinin sağlanmasında nükleus ambiguusta yer alan yutma merkezinden gelen uyarı ve ardışık peristaltizmin etkisiyle servikal özefagusa ait çizgili kaslar önemli rol oynar. Özefagusun düz kaslardan oluşan kısmında ince barsaklarda olduğu gibi peristaltizm meydana gelir. Ancak bu peristaltizm işlevinin ince barsaklardan farklı ve daha karmaşık bir yapısı vardır. Özefagus peristaltizmi hem yutma merkezinden gelen uyarılarla, hem de lokmanın geçişi sırasında intramural sinirlerde oluşan lokal uyarıyla tetiklenir. Yani özefagus peristaltizminin sağlanmasında santral ve periferik yolaklar birlikte çalışır. (Lang, 2006; Goyal, 2008; Dodds, 1979; Mashimo, 2006)

Özefagus peristaltizmini ince barsaklarda oluşan peristaltizmden ayıran tek özelliği santral ve periferik uyarının birlikte çalışması değildir. Bunun yanında özefageal peristaltizm sırasında lokmanın geçişi sırasında özefagus sirküler kaslarının gevşemesini sağlayan “inhibitör refleks” önemli rol oynar. Torasik özefagusun bir bölgesine lokma ulaştığında bu kısımdaki sirküler kas lifleri bu refleks sayesinde gevşer ve lokmanın geçişine izin verir. Lokmanın geçişinin tamamlanmasıyla birlikte inhibitör refleks ortadan kalkar ve kolinerjik intramural sinirlerin uyarısıyla lokmanın proksimalinde kalan sirküler kaslar kasılır. Bu inhibitör refleks özefagus proksimalinde daha uzun bir süre etkili olur. Öte yandan, distale ilerledikçe inhibisyon süresi kısalsa da proksimale göre daha güçlü bir inhibisyon uyarısı oluşur (Crist, 1984). Bu peristaltik mekanizmaların oluşmasında servikal özefagusta olduğu gibi vagal uyarının etkisinin de olduğu bilinmektedir. Vagal uyarı da, torasik özefagusta intramural kolinerjik sinirlerle benzer şekilde inhibisyon ve aktivasyon uyarısı ve dolayısıyla peristaltik aktivite oluşmasını sağlar (Mashimo, 2006).

Özefagusun gıdaları ağızdan mideye iletmek görevini icrası sırasında oluşabilecek durumlardan biri bu iletimin yönünün mideden ağza doğru olacak şekilde tersine dönmesidir. Sağlıklı insanda bu duruma engel olan, proksimalden distale doğru ilerleyen peristaltizm etkisine ek olarak iki adet sfinkter (üst ve alt özefagus sfinkterleri) bulunur. Üst Özefagus Sfinkteri (ÜÖS) servikal özefagus kasları, krikofaringeus kası ve inferior faringeal konstriktör kas tarafından oluşturulan ve farinks özefagus geçişini kontrol altında tutan bir basınç noktasıdır. ÜÖS üç farklı işleve sahiptir: 1. Tonus 2. Açılma 3. Fazik değişimler. Tonus işlevi ilişkili kaslar tarafından dinlenim halinde oluşturulan basıncı tanımlar. Fazik değişimler ise belirli refleksler ve fizyoloji durumlarda (kusma, geğirme vb.) oluşan değişimleri ifade eder. ÜÖS'ün açılma işlevi ise yutmanın önemli bir parçasını oluşturur. ÜÖS açılması için üç olayın gerçekleşmesi gerekir: 1. ÜÖS tonusunun gevşemesi 2. Larinksin uzaklaştırılması 3. Lokmanın itilmesi. Gerek refleks, gerekse işlevsel olarak ÜÖS'ün kasları farklı düzeylerde kasılıp gevşeyerek gerekli sonucun oluşmasını sağlar.

Alt Özefagus Sfinkteri (AÖS) ise özefagus mide geçişinin kontrolünü elinde tutan mekanizmaya verilen isimdir. Bu mekanizma klasik sirküler kas liflerinin bulunduğu bir sfinkter yapısı içermezken, birden fazla yapının fizyolojik sinerjisi ile mide içeriğinin yukarı kaçmasını engelleyici özelliktedir. Bu mekanizmada komşu anatomik yapılar, gastrik askı lifleri ve diyafragma krusları birlikte çalışır. AÖS'ün temel işlevi özellikle yatar pozisyonda mide içeriğinin proksimale geçişine engel olmaktır. Bunu yaparken özefagustan gelen lokmanın rahatça mideye geçişine izin vermesi gereklidir. Benzer şekilde kusma, geğirme gibi reflekslerin çalışabilmesi için, gerektiğinde AÖS gevşeyebilir (Boeckxstaens, 2005).

AÖS fizyolojisinin anlaşılması için yapılan çalışmalarda öncelikle AÖS'ün dinlenim tonusu üzerinde durulmuştur. Bu tonusu sağlayan uyarının sağlanmasında son

elli yıl içinde sempatik, parasempatik lifler ve daha sonra gastrin uyarısıyla aktifleşen intramural sinirler sorumlu tutulmuşsa da henüz hiçbir teori kabul görmemiş ve bu konu henüz çözüme ulaştırılamamıştır (Goyal, 2008).

AÖS'ün özefagusun kalanından bağımsız bir tonus kontrolü olduğu ve AÖS üzerinde ön planda inhibisyon olmak üzere inhibisyon ve eksitasyon etkisi yapan sinir liflerinin vagusla taşındığı bilinmektedir (Goyal, 1975). AÖS basıncı üzerinde etkili ajanlar Tablo 1'de verilmiştir (Goyal, 2008).

Tablo 1. Alt özefagus sfinkteri basıncını etkileyen ajanlar

| Basıncı arttıranlar | Basıncı azaltanlar |
|--|---------------------------------------|
| Muskarinik M2 ve M3 reseptör agonistleri | Nikotin |
| | Beta adrenerjik agonistler |
| Alfa adrenerjik agonistler | Dopamin |
| Gastrin | Kolesistokinin |
| Substans P | Sekretin |
| Prostaglandin F2 alfa | Vazoaktif intestinal polipeptit |
| | Kalsitonin gen-ilişkili peptit |
| | Adenozin |
| | Prostaglandin E |
| | Nitrat benzeri nitrik oksit donörleri |
| | Fosfodiesteraz inhibitörleri |

Yutma sonrası saniyeler içinde AÖS'te refleks gevşeme meydana gelir. Bunun dışında özefagus motilitesinden bağımsız olarak geçirme, kusma ve "transient (geçici) AÖS gevşemesi" sırasında da AÖS izole olarak gevşeyebilir. İzole AÖS gevşemeleri gastrik distansiyonla tetiklenen bir vazovagal refleks üzerinden gerçekleşir ve gereklidir.

AÖS'ün işlevini yerine getirmesi için fundus ile özefagus arasında oluşan açının (His açısı) dar açı olarak korunması gerekir. His açısı dar olduğunda mürekkep hokkası mekanizması sayesinde mide içeriği fundusa yer değiştirir ve özefagusa reflü oluşmaz. His açısının fizyolojik olarak korunmasında farklı kaslar ve ligamanlar rol oynar. Mi-

denin kendine ait kas lifleri kardiya fundus bileşkesinde özelleşerek gastrik askı lifleri adını alır. Bu lifler kardiyak çentiğin yani His açısının oluşmasını sağlar. Bunun yanında frenoözefageal ligaman distal özefagusu çepeçevre diyaframa bağlayarak abdominal özefagus segmentinin batında kalmasını sağlamaya yardımcı olur. Abdominal özefagusun uzun olması His açısının daha dar olmasını sağlarken, abdominal özefagusun kısa olması (<2 cm) veya olmaması His açısında genişlemeye yol açar. Benzer şekilde abdominal özefagusun ve kardiyanın toraksa doğru yer değiştirmesini engelleyen diğer yapılar diyafram krusları ve distal özefagusta özefagusa ait sirküler kas liflerinin özelleşmesiyle oluşmuş semisirküler kopça lifleridir (Stein, 1998). Diyafram krusları ve kopça lifleri aynı zamanda kısıtım yaparak AÖS basıncını doğrudan arttırıcı etkiye sahiptir. Tüm bunlara ek olarak mide mukoza katlantılarının kalınlığı AÖS seviyesine gelindiğinde lümeni belirgin şekilde daraltarak dinlenim halinde lümeni tamamen doldurur. Mukoza katlantılarından oluşan bu yumuşak tıkaç da AÖS işlevini destekleyici bir mekanizmadır (Goyal, 2008).

AÖS işlev bozuklukları, hiperfonksiyondan ziyade, sıklıkla AÖS'ün hipofonksiyonuyla karşımıza çıkmakta ve gastroözefageal reflüye neden olmaktadır. AÖS hiperfonksiyonu ise daha nadir olmakla birlikte intrensek kasların motilite bozukluğu sonucu oluşmaktadır.

Özefagus Motilitesinin Değerlendirilmesinin Değerlendirilmesi

Baryum Özefagogram

Özefagusun görüntülenmesinde uzun yıllardır kullanılan klasik yöntem baryum özefagografidir. Her ne kadar endoskopi ve manometrinin kullanıma girmesiyle popülaritesini kaybetse de halen belli durumlarda baryum özefagogram görüntüsüne ihtiyaç duyulmaktadır. Bu işlem prensip olarak tetkik edilecek hastanın duruşu ayarlanabi-

lir bir skopi masasına yatırılması ve pron-oblik pozisyon-
da hastanın baryumlu ieeği içmesini takiben X ışınları
aracılığıyla görüntü elde edilmesinden ibarettir. Hastaya
verilen pozisyona göre görüntüler posteroanterior veya
lateral düzlemde olabilir. Ayrıca yer çekimi etkisinden
faydalanmak için hastaya bağı ağağıda kalacak Şekilde
bir miktar aı verilebilir. Bunun yanında gerekli görülen
hastalara baryum tabletleri veya bir miktar ekmek yuttu-
rularak katı gıdalara karđı oluşan disfaji tetkik edilebilir
(Chen, 1985).

Endoskopun özefagusa krleme entübasyonu sıra-
sında komplikasyonlara yol açabilecek yapısal proksimal
Özefagus hastalıklarında veya bilinen kompleks striktürü
olan hastalarda endoskopi yerine baryum özefagografi
tercih edilebilir. (American Gastroenterological Asso-
ciation, 1999) Diğer yandan özefagusun motilite fizyo-
lojisini doğrudan görüntülemek için oldukça değerli bir
tetkiktir. Özefagus pasaj süresinin, yutulan sıvının zefa-
gusu terk etme zamanının, pasajda sorun varsa sorunun
oluŐma Şekli ve yerinin belirlenmesinde avantajlıdır.

zefagoskopi

Fiberoptik ışık kaynağı ve kameranın geliştirilmesi
sonrası endoskopik incelemeler st gastrointestinal sis-
tem mukozasının yapısal bozukluklarının saptanmasında
altın standart hale gelmiştir. Özefagus motilite bozuk-
luklarında ise endoskopinin ana rolü, semptomlara yol
açan durumun yapısal bir bozukluktan ileri gelmediğinin
ortaya konması gerekliliğidir. Disfaji nedeniyle başvuran
hastaların yaklaşık yarısında zefagoskopi ile tanıya ula-
Őılmaktadır (Varadarajulu, 2005). Özellikle malignitele-
rin erken tespiti veya ekartasyonu için disfajiyle gelen
hastalarda zefagoskopi yapılması oldukça önemlidir.

Özefagus motilite bozukluklarının tanısında ise en-
doskopinin faydası çok sınırlıdır.

Manometri

Özefagus motilite bozukluklarının tespit ve ayırıcı tanısında geçerli yöntem manometridir. Üzerinde hassas basınç ölçümü yapabilen probalar bulunan bir nazogastrik kateterin özefagusu boylu boyunca yerleştirilmesi ve ölçümler alınması prensibine dayanır. Konvansiyonel manometri sistemlerinde toplam 5 basınç probu bulunurken, modern yüksek çözünürlüklü manometrelerde birer santimetre arayla dizilmiş 30 civarı basınç probu bulunmaktadır. Bunun yanında günümüzde maddenin elektrik direncinin ölçülmesini sağlayan impedans problemleri de modern manometre sistemlerine eklenmiştir. İmpedans tekniğinin eklenmesiyle lokma geçişinin algılanması ve geçiş sürelerinin tespit edilmesi de mümkün hale gelmiştir. Yüksek çözünürlüklü impedans manometre sistemlerinde edinilen bilginin yazılım yardımıyla işlenmesiyle özefagusun gerek topografik gerekse işlevsel olarak detaylı bir fizyolojik analizi yapılabilmektedir.

KAYNAKÇA

- Martins P, Ferreira CS, Cunha-Melo JR. (2018). Esophageal transit time in patients with chagasic megaesophagus: Lack of linear correlation between dysphagia and grade of dilatation. *Medicine (Baltimore)*. 97(10):e0084.
- Lang IM. (2006). Upper esophageal sphincter. *GI Motility online*. www.gimotilityonline.com. doi:10.1038/gimo12.
- Goyal RK, Chaudhury A. (2008). Physiology of normal esophageal motility. *Journal of clinical gastroenterology*. 42(5): 610–619.
- Mashimo H, Goyal RK. (2006). Physiology of esophageal motility. *GI Motility online*. www.gimotilityonline.com. doi:10.1038/gimo3.
- Boeckxstaens GE. (2005). The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterology & Motility*. 17: 13-21.
- Chen YM, Ott DJ, Gelfand DW, Munitz HA. (1985). Multiphasic examination of the esophagogastric region for strictures, rings, and hiatal hernia: evaluation of the individual techniques. *Gastrointest Radiology*. 10(4):311-6.
- Stein HJ, Korn O, Liebermann-Meffert D. (1998). What is the relationship between muscular structures and the manometric 3-D image of the lower esophageal sphincter? *The esophageal junction: Anatomy-physiology*. Eastleigh, United Kingdom: John Libbey Publishing.
- American Gastroenterological Association. (1999). American Gastroenterological Association medical position statement on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology*. 116(2):452-4.
- Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Patel RS, et al. (2005). The yield and the predictors of esophageal pathology when upper endoscopy is used for the initial evaluation of dysphagia. *Gastrointestinal Endoscopy*. 61(7):804-8.

- Crist J, Gidda JS, Goyal RK. (1984) Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 81(11):3595-9.
- Goyal RK, Rattan SJ. (1975). Nature of the vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. The journal of clinical investigation. 55(5):1119-26.



Bölüm 2

İSKELETSEL SINIF III MALOKLUZYONLARIN ORTODONTİDEKİ YERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Gökhan ÇOBAN¹

İbrahim YAVUZ²

1 Öğretim Görevlisi, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Kayseri

2 Profesör Dr., Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Kayseri

İskeletsel Sınıf III Malokluzyon ve Tedavi Yaklaşımları: Literatür Derlemesi

Ortognatik Cerrahi'nin Tanımı ve Tarihçesi

Malokluzyon sınıflaması ilk defa Edward H. Angle tarafından 1899 yılında yapılmıştır. Angle üst birinci molar dişleri okluzyondaki anahtar dişler olarak kabul etmiş ve alt birinci moların, üst birinci molar dişe göre daha mezialde konumlandığı durumu Sınıf III malokluzyon olarak tanımlamıştır (1).

İskeletsel Sınıf III maloklüzyonda alt çene hem istirahat halinde hem de kapanış halinde mezial konumda olup genellikle alt ve üst dişler arasında çapraz kapanış durumu gözlenmektedir. Gerçek mezial okluzyon olarak da tanımlanmıştır (2). Alt çenenin manipülasyonla veya kendiliğinden geriye alınıp alınmadığını ölçen De Nevreze manevrası başarısızdır (2).

Angle, Sınıf III malokluzyonun özellikle mandibular büyümenin aşırı olmasından kaynaklandığını bildirmiştir; ancak günümüzde iskeletsel Sınıf III malokluzyonlar kaynağına göre değerlendirildiğinde 3 gruba ayrılmaktadır (3):

1. Maksillanın konumu normal iken, mandibulanın sagittal yönde ileride konumlanması nedeni ile oluşan gerçek mandibular prognatizm,
2. Mandibulanın konumu normal iken, maksillanın sagittal yönde geride konumlanması ile oluşan maksiller retrognati ya da yanlış prognati inferior,
3. Hem maksiller retrognatinin hem de mandibular prognatinin bir arada görüldüğü şiddetli Sınıf III malokluzyonlar.

Güncel literatüre göre Sınıf III malokluzyonun, yukarıda bahsedilen maksiller yetersizlik ve mandibular aşırı büyümenin herhangi bir kombinasyonundan kaynaklan-

bileceği rapor edilmiştir (1). Ellis ve McNamara'nın 302 yetişkin Sınıf III malokluzyon hastası üzerinde yaptığı araştırmada, 91 hasta (%30.1'i) ile en fazla sayıya sahip olan grupta maksiller iskeletsel retrüzyon ve mandibular iskeletsel protrüzyonun birlikte görüldüğü tespit edilmiştir (4).

İskeletsel Sınıf III'ün bilinen en iyi örneklerinden biri Avrupa'nın çeşitli ülkelerini yüzyıllar boyunca yönetmiş, Avusturya hanedanı olarak da bilinen Hapsburg ailesidir. 1377-1700 yılları arasındaki 9 nesil boyunca aileye mensup 40 bireyden 33 tanesinde Sınıf III malokluzyon bulgusu gözlenmiş hatta prognatik mandibulaya Hapsburg çenesi denmiştir (5).

Etyoloji

Malokluzyonların kesin nedenini ortaya koymak pek mümkün olmasa da, bu nedenlerle ilgili bir tahminde bulunabilir ve tedavi seçeneğinde bu ihtimalleri değerlendirilir (1).

I. Kişiyi Özgü Sebepler

I.a. Embriyolojik Gelişimin Sekteye Uğraması

Genetik bozukluklardan, çevresel değişkenlere, kimyasal ajanlardan teratojenlere (sigara, alkol, ilaçlar, virüsler, x ışınına maruziyet, D vitamini fazlalığı) kadar birçok faktör, embriyolojik defekt gelişimine sebep olabilir. Ortodontik tedaviye ihtiyaç duyan çocukların %1'inden daha azında ana faktörün embriyolojik gelişimin sekteye uğraması olduğu tahmin edilmektedir (1).

I.b. İskeletsel Büyüme ve Gelişimin Sekteye Uğraması

I.b.1. Fetal Molding ve Doğum Travması

Prenatal olarak gelişmekte olan yüze karşı baskı, hızla büyüyen alanların bozulmasına, normal doğum esnasında fetüs başının, doğum kanalının şekil ve hacmine uymak üzere biçimlenmesi iskeletsel büyüme ve gelişimin sekteye uğramasına neden olabilir.

I.b.2. Çocuklarda ene Kırıkları

Kuzey Carolina Üniversitesi Dentofasiyal Kliniği'nde yapılan bir araştırmada (6), şiddetli mandibular yetersizliği değerlendirmek için sevk edilen hastaların yalnızca % 5'inin çenesinde kırık veya kırık geçmişi olduğu tespit edilmiştir.

I.b.3. Kas Disfonksiyonu

Yüz kasları çene büyümesini iki şekilde etkileyebilir. 1-Kemik-kas bağlanma noktasında kemik oluşumu kas aktivitesine bağlıdır; 2- Kas yapısı, yumuşak doku matrisinin önemli bir parçası olup, kasların gelişimi çeneleri aşağıya ve öne taşır.

Kas yapısının etkilendiği tarafta büyümenin kısıtlandığı ve kontrakte kas yapısına erken yaşta cerrahi olarak müdahale edilmezse oldukça şiddetli seviyelere varabilen fasial asimetrielerin oluşabileceği bildirilmiştir (7).

I.b.4. Akromegali ve Hemimandibular Hipertrofi

Akromegali'de, ön hipofiz bezi tümöründen kaynaklı fazla miktarda büyüme hormonu salgılanması sonucu yetişkinlerde mandibulanın aşırı büyümesi gözlenebilir. Tümör tedavi edilse bile çenelerin düzeltilmesi için genellikle ortognatik cerrahi gerekecektir.

Hemimandibular hipertrofi, mandibulanın tek taraflı aşırı büyümesi, metabolik olarak normal kişilerde görülür. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte daha çok 15-20 yaş arasındaki kızlarda rastlanmaktadır.

I.c. Dental Gelişimin Sekteye Uğraması

I.c.1. Konjenital Diş Eksikliği

Diş eksikliği hipodonti, çok sayıda diş eksikliği oligodonti, çok nadir olarak görülen bütün dişlerin eksikliği ise anadonti olarak isimlendirilmektedir (8). Genel bir kural olarak eğer bir veya birkaç diş eksikliği mevcutsa, eksik

olan dişin, kendi segmentinde en distalde yer alan diş olduğu bildirilmiştir. Örneğin keserler içerisinde lateraller, premolarlar içerisinde ikinci premolarlar veya molarlar içerisinde üçüncü molarlar gibi.

En fazla konjenital olarak eksikliği görülen dişlerin yirmi yaş dişleridir.

I.c.2. Malforme ve Supernumere Dişler

Şekil anomalisinin en çok üst lateraller ve ikinci premolarlarda görüldüğü ve populasyonun %5 inde bu anomaliden kaynaklı bolton uyumsuzluğu bulunduğu bildirilmiştir (1). En çok görülen supernumere diş ise maksiller orta hatta yer alan ve ‘mesiodens’ olarak adlandırılan diş olup çok sayıdaki supernumere dişlerin genellikle cleidocranial displazi ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir (1).

I.c.3. Erüpsiyonun Engellenmesi

Dişlerin erüpsiyonunun engellenmesinde supernumere dişler, sklerotik kemik ve fibröz gingiva dokusunun rol aldığı rapor edilmiştir (1).

I.c.4. Ektopik Erüpsiyon

Ektopik erüpsiyon, daimi bir diş tomurcuğunun sürmesi gereken yerden başka bir yerde sürmesidir ve sıklıkla üst birinci molar dişlerde görülmektedir. Ektopik erüpsiyonda radyografda üst birinci molar dişler üst süt ikinci molar dişlerin distal köklerine takılmış olarak görülür (1).

I.c.5. Süt Dişlerinin Erken Kaybı

Dental arkta bir süt dişi erken kaybedildiği zaman, ark daralır ve diğer dişler bu boşluğu kapatma eğilimi gösterir. Geçmişte erken kaybedilen dişlerin boşluğunun okluzyon kuvvetleri nedeniyle tamamen posterior dişlerin mesial sürüklenmesi ile kapandığı düşünülmekteydi (1).

Günümüzde dişlerin meziale hareket etmesinin başlıca nedeninin kendi mezial eğilimleri olduğu tespit edilmiş olup; mezial sürüklenme fenomeni'nin yalnızca daimi molarlar için geçerli olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte okluzal kuvvetlerin dişlerde mezial sürüklenmeye neden olmak yerine aslında geriye doğru eğilmelerine neden olduğu bildirilmiştir (9).

Süt birinci moların veya süt kanin dişin erken kaybında, boşluğun kapanması, posterior dişlerin meziale sürüklenmesinden ziyade primer olarak keserlerin distale sürüklenmesi ile gerçekleşmektedir. Bu distal yönde hareketin başlıca nedenlerinin transseptal fibrillerin kontraksiyonu, yanak ve dudak kaslarından kaynaklanan basınç olduğu bildirilmiştir (10). Sonuç olarak süt dişlerin erken kaybının çapraşıklığa, düzensizliğe ve orta hat kaymalarına neden olabileceği rapor edilmiştir (1).

I.c.6. Travma

Dental travmanın üç şekilde malokluzyon gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (1): Süt dişine gelen travma daimi diş tomurcuğuna zarar verebilir, süt dişinin erken kaybı sonrasında daimi diş sürüklenmeye uğrayabilir veya daimi diş direkt zarar görebilir.

II. Genetik

Kalıtımın Sınıf III malokluzyon etyolojisindeki rolünü araştıran kısıtlı sayıdaki çalışmalar (11), mandibula şeklinin ve büyümesinin herediteden etkilendiğini desteklemektedir. 20. yüzyılın büyük bir bölümünde, malokluzyonun kalıtsal özellikler tarafından nasıl üretilebileceği üzerine düşünceler iki önemli ihtimal üzerine odaklanmıştır (1). Birincisi, çapraşıklık veya seyrekliğe neden olan, dişlerin büyüklüğü ile çenelerin büyüklüğü arasında kalıtsal bir uyumsuzluk olduğu, ikincisi ise uygun olmayan okluzal ilişkilere neden olan, alt ve üst çene arasındaki şekil veya boyut uyumsuzluğu. Hapsburg ailesinde belirtil-

diği gibi kalıtsal özelliklerin etkisi, özellikle mandibular prognatizm için baskındır. Yapılan bir araştırmada da (12) şiddetli Sınıf III malokluzyona sahip olan çocukların üçte birinin babasında, altıda birinin kardeşinde aynı problemin gözleendiği rapor edilmiştir.

Mandibular prognatizm için bir gen var mıdır? (1)

Çoklu genlerin, büyümenin diğer yönleri için bir araya geldikleri gibi mandibular prognatinin meydana gelmesinde de etkileşime girdiği (1) ve bu problemin de farklı gen ekspresyonları içerdiği gözlenmiştir. Günümüz araştırmacıları, genleri başarılı bir şekilde haritalamak için birçok tekniğe sahiptir ve konjenital eksik dişlerin genetik temeli tanımlanırken bu yöntemlerin başarısı etkileyicidir. Benzer bir strateji, mandibular prognatinin genetik temelini çözülmesi için de uygulanabilmekte olup, bu konuda yapılan bir fare çalışması (13), farklı kantitatif özellik lokuslarının (QTL- quantitative trait loci) alt çene şeklinde belirleyici rol aldığını göstermiştir.

Aşırı mandibular büyümede hangi genlerin yer aldığı daha net bir şekilde belirlendiğinde, farklı genetik kalıplarla ilişkili büyüme paterninin bilinmesi hem ortodontik hem de cerrahi tedavinin tipi ve zamanlaması konusunda birçok gelişmeye katkıda bulunacaktır.

III. Çevresel Nedenler

İskeletsel Sınıf III malokluzyonun oluşmasında rol alan çevresel etkenler aşağıdaki gibi sıralanabilir: (14)

- Nazal septum deviasyonu, sinüzit gibi sebeplerden dolayı burundan nefes alıp vermenin kısıtlandığı durumlar
- Konjenital anomaliler (dudak damak yarıkları) ve sendromlar (Akondroplazi, Crouzon, Apert sendromu)
- Hormonal bozukluklar, postür
- Lenfoid dokuların hacimli olması

- Dilin büyük olması, dilin istirahatteki konumunun yanlış olması
- Mandibulanın alışkanlıkla isteğe bağlı olarak önde konumlandırılması, taklitçilik veya mandibulanın prematür kontaklar nedeniyle zorunlu olarak önde konumlanması
- Orofasiyal bölgedeki kasların yetersiz ve dengesiz işlevleri
- Parmak emme, oral alışkanlıklar, dil itimi, solunum patterni

Sonuç olarak malokluzyon gelişimsel bir problem olup büyüme tamamlandıktan sonra, genellikle oluşması beklenmez. Bir başka deyişle, büyüme tamamlandığında etiyojik faktörlerin artık etkili olmadığı bildirilmiştir (1).

Epidemiyoloji

Hardy ve ark., 20 makale üzerinden yaptıkları, 2012 yılında yayınlanan meta analiz çalışmasında, Sınıf III malokluzyonun, farklı toplumlarda %0'dan %27'lere kadar değişen aralıklarda görüldüğünü bildirmişlerdir (15). Yine aynı çalışmada en fazla Sınıf III malokluzyon görülen toplumların %16,6 ile Malezya ve %15,7 ile Çin olduğu, en az görülen toplumun ise Hindistan olduğu rapor edilmiştir. Belçika ve Hollanda'da Sınıf III malokluzyon görülme oranı %2 ile %6 arasında değişirken (16), Amerika da bu oran yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir (17). Ülkemizde ise Sayın ve Türkkahraman'ın 2004 te 1356 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada (18) bu oran %11,5 olarak rapor edilmiştir.

İskeletsel Sınıf III Malokluzyonun Erken Dönem Tedavisinin Ortodontik Açıdan Önemi

Campbell, Sınıf III malokluzyonların mümkün olduğunca erken dönemde tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir (19). Sınıf III malokluzyonun erken dönemde te-

davisinin amaçları: Kemik ve yumuşak dokuda meydana gelecek olan, ilerleyici ve geri dönüşümsüz değişikliklerin engellenmesi, iskeletsel uyumsuzlukların düzeltilerek gelecekteki büyüme için daha elverişli bir zemin hazırlanması, okluzal fonksiyonların geliştirilmesi, II. faz tedavinin daha basit kılınması, ortognatik cerrahi tedavi ihtiyacının en aza indirgenmesi ve fasiyal estetiğin iyileştirilerek çocuğun psikososyal durumunun geliştirilmesi olarak bildirilmiştir (20).

Tedavi Yaklaşımları

Sınıf III malokluzyon görülen bireylerde, iskeletsel ve dişsel bileşenlerin kombinasyonları genellikle bir arada olup, problemin asıl kaynağının belirlenmesi, yaş ve etiyolojik faktörlerin de göz önünde bulundurularak, uygun bir tedavi planı oluşturulması gerekmektedir (20).

Turpin, gelişmekte olan bir Sınıf III malokluzyona ne zaman müdahale edileceğine karar vermede yardımcı olabilecek pozitif ve negatif faktörlerin listesini rapor etmiştir (21). Pozitif faktörler: Horizontal büyüme yönü, ön-arka yönde fonksiyonel kayma olması, simetrik kondiler büyüme, büyüme gelişimin devam etmesi, hafif iskeletsel uyumsuzluk ($ANB > -2$), hasta uyumunun iyi olması, aile hikâyesi bulunmaması, yüz estetiğinin iyi olması iken; negatif faktörler: Vertikal büyüme yönü, ön-arka yönde fonksiyonel kayma olmaması, asimetrik kondiler büyüme, büyüme gelişimin sona ermiş olması, şiddetli iskeletsel uyumsuzluk ($ANB < -2$), hasta uyumunun kötü olması, aile hikâyesi bulunması, yüz estetiğinin kötü olması olarak rapor edilmiştir (21). Turpin, pozitif faktörlerin çoğunlukta olduğu hastaların erken dönemde tedavi edilmesi gerektiğini, negatif faktörlerin çoğunlukta olduğu hastalar içinse büyüme gelişimin tamamlanması gerektiğini bildirmiştir. Proffit ve Sarver'in yaptıkları araştırmaya göre kamuflej tedavisi için aranan şartlar: Ortalama veya kısa yüz uzunluğu, hafif derecede iskeletsel sagittal yön uyumsuzlukları, 4-6 mm den daha az çapraşıklık miktarı, normal yumu-

şak doku (burun, dudak, çene) yapısı, transversal yönde iskeletsel bir uyumsuzluğun bulunmaması olarak sıralanır-ken; dik yön uzunluğunun artmış olması, orta veya şiddetli derecede iskeletsel sagittal yön uyumsuzlukları, 4-6 mm den daha fazla çapraşıklık miktarı, anormal yumuşak doku yapısı, transversal yönde iskeletsel bir uyumsuzluğun bulunması sonucunda, ilerde ortognatik cerrahi tedavi gerekebileceğini bildirmişlerdir (22).

Graber borderline bir vakanın kamuflej tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için, öncelikle kraniofasiyal yapının karakteristik özelliklerinin incelenmesi gerektiğini, daha sonra sefalometrik filmle belirlenen, hafiften orta dereceye kadar olan iskeletsel uyumsuzlukların görüldüğü, uyumsuzluğa her iki çenenin de eşit miktarda katılımlarının olduğu; yani iskeletsel probleminin %50'sinin maksilla %50'sinin mandibuladan kaynaklandığı, keser diş eğimlerinin düzeltilebilmesi için yeterli alveolar kemik ve dişeti dokusunun bulunması ve hastanın istekli olması gerektiğini bildirmiş, şiddetli iskeletsel uyumsuzluğun tek çeneden kaynaklandığı durumlarda ise kamuflej tedavisinin kontrendike olduğunu rapor etmiştir (23).

İskeletsel (Morfolojik) Sınıf III Malokluzyonların Tedavisi

İskeletsel Sınıf III veya diğer adıyla gerçek Sınıf III malokluzyonların tedavisi ve retansiyonu zor olmakla birlikte, tedaviye erken yaşlarda başlanmış olsa bile tedavi süresinin uzun olabileceği hatta ortognatik cerrahiye sonuçlanabileceği bildirilmiştir (20).

I. Büyüme-Gelişimi Devam Eden Hastalarda İskeletsel Sınıf III Malokluzyonların Tedavisi

I.a. Fonksiyonel Aparey Tedavisi

Frankel III (FR-3) regülatörü maksiller kompleks üzerinde etkili olan kas kuvvetlerine karşı koymak için tasar-

lanmış fonksiyonel bir apareydir (20). Frankel, maksillada sulkusun derinliklerinde bulunan vestibüler shield'in, periorostun gerilmesi ve maksillanın ileri yöndeki gelişimine izin vermesi için maksiller anterior bölgenin bukkal yüzünden bir miktar uzaktan geçmesi gerektiğini bildirmiştir. Shieldlerin, mandibula büyümesini durdurmak veya geriye doğru yönlendirmek için mandibula anterior bölgede tam bir uyum gerektirdiği vurgulanmıştır (20). Apareyin etkinliğini gösterebilmesi için iyi bir hasta kooperasyonu ve tam zamanlı kullanımını gerekmektedir. FR-3 apareyinin yanı sıra maksiller yetersizliğin tedavisinde, Balters'in Bionator III apareyi, mandibular retraktör apareyi, iki parçalı düzeltici aparey, mıknatısların manyetik alanından faydalanan FOMA III ve manyetik aktivatör aygıtı (MAD III) gibi apareylerin fonksiyonel Sınıf III malokluzyonların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (24).

I.b. Chin Cup Tedavisi

Nispeten normal maksilla, hafif veya orta derecede prognatik bir mandibulanın görüldüğü iskeletsel Sınıf III malokluzyonun tedavisinde chin cup kullanımının yararlı olabileceği; ancak mandibulanın geriye rotasyonuna sebep olduğu için vertikal boyut kontrolünün güç olduğu bildirilmiştir (20).

Chin cup tipleri, birincisi ön açık kapanışa sahip ve ön yüz yüksekliği artmış olan hastalarda kullanılan vertikal chin cup, ikincisi ise alt yüz yüksekliği azalmış hastalarda kullanılan oksipital chin cup olarak bildirilmiştir (24).

Genel olarak chin cup'in mandibular büyümeyi durdurmaktan çok aşağı ve geriye doğru yönlendirdiği düşünülmektedir (24).

I.c. Yüz Maskesi Tedavisi

1944'de Oppenheim, mandibulanın öne doğru yer değiştirmesinin veya büyümesinin kontrol edilemeyeceğini

ve mandibular prognati'yi dengeleyebilmek için maksillanın ileri taşınması gerektiğini bildirmiştir (25). 1970'li yıllarda Delaire tarafından maksiller protraksiyon için yüz maskesi kullanımının tekrar popüler hale geldiği (26), Petit'in daha sonra maksillaya uygulanan kuvvet miktarını artırarak, Delaire'nin temel konseptini değiştirdiği ve böylelikle toplam tedavi süresini azalttığı bildirilmiştir (27).

Maksilla, yüz maskesi tedavisi ile yeniden pozisyonlandırılırken, açık kapanış oluşmasının en aza indirgenebilmesi için, elastiklerin, hastanın yaşına bağlı olarak, tek tarafta 300 ila 600 gram arasında kuvvet uygulayacak şekilde, maksiller kanınlar bölgesinden, okluzal düzlemle 30° açı yapacak şekilde öne ve aşağıya doğru yüz maskesinin horizontal çubuklarına tutturulması gerekmektedir (20).

Maksillanın ileri hareket miktarının, hastanın yaşı, ilave ankraj sistemi kullanımı (genişletme apareyli veya genişletme apareysiz), kuvvetin şiddeti, yönü, uygulama noktası ve tedavi süresinin uzunluğu dâhil olmak üzere birçok faktörden etkilendiği bildirilmiştir (28). Klinik olarak maksillanın 8 ila 12 aylık yüz maskesi tedavisi sonunda 2 ila 4 mm'ye kadar ilerletilebildiği rapor edilmiştir (28).

Yüz maskesinin, bir miktar ön arka yönde fonksiyonel kayma, orta derecede pozitif kapanış, maksiller yeterlilik ve hipodiverjan büyüme modeline sahip, hafif-orta derece iskeletsel Sınıf III malokluzyonların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (20).

Wells ve ark., erken karma döneminde anterior çapraz kapanışın tedavisi için mandibular prognatisi olan çocuklarda yüz maskesi kullanmış, tedavi sonucunda elde edilen pozitif overjetin uzun dönem (5 ila 10 yıl arası) takibinde, vakaların % 70-75'inde korunduğunu, vakaların % 25-30'unda ise esas olarak horizontale yönlenmiş geç dönem mandibula büyümesi nedeniyle nüks görüldüğünü bildirmişlerdir (29).

Maksiller yetersizliğe bağlı yüz maskesi ile tedavi edilen genç bireylerin yaklaşık üçte birinin, olumsuz büyüme paterni nedeniyle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortognatik cerrahi için aday olma riski vardır (30).

I.d. Miniplak- Minivida ve Sınıf III Elastiklerle Yapılan Tedavi (Kemik Ankrajlı Maksiller Protraksiyon Tedavisi - Bone-Anchored Maxillary Protraction-BAMP-De Clerck Yöntemi)

De Clerck (31) tarafından 2009 yılında, yaş aralığı 10 ila 11 olan, maksiller yetersizlik, normal veya artmış mandibular büyüme, hafifçe azalmış dik yön boyutlarına, öne veya arkaya eğimlenmiş üst keserlere, normal veya öne eğimlenmiş alt keserlere sahip üç vaka üzerinde etkinliği gösterilmiş bir Sınıf III malokluzyon tedavi şeklidir (Resim 1).

De Clerk yönteminde dört adet ortodontik miniplaktan iki tanesi maksillada sağ ve sol infrazigomatik bölgeye, iki tanesi de sağ ve sol mandibular lateral-kanin ya da kanin- birinci premolar arasına, genel veya lokal anestezi altında, maksillada üç, mandibulada iki adet minivida ile kemiğe sabitlenmiştir. Operasyondan üç hafta sonra her bir tarafta 100 g uygulayacak şekilde, 24 saat takılmak ve günde bir kez yenilenmek suretiyle çenelerarası elastik kullanımına başlanmıştır. Bundan bir veya iki ay sonra ön çapraz kapanışı elimine etmek için okluzyon yükseltmek amacıyla hareketli bir ısırma düzlemi kullanılmış, bu sırada elastiklerin kuvveti her bir tarafta 200 g olacak şekilde ayarlanmıştır. Ortopedik traksiyonun 7 ila 12. ayları arasında ısırma düzlemi terkedilerek, traksiyon toplamda 12 ila 16 ay arasında uygulanmıştır (31). Sonuç olarak De Clerck ve arkadaşları maksiller yetersizliği bulunan genç hastalarda saf kemik destekli miniplaklar üzerinden intermaksiller elastik uygulamasının orta yüz büyümesini artırdığını rapor etmişlerdir (31).



Resim 1: De Clerck yöntemi ile tedavi edilen bir hastanın ağız içi görüntüsü (32).

II. Erişkinlerde Sınıf III Malokluzyon Tedavisi

II.a. Kamuflaj Tedavisi

Proffit, dişlerin ortodontik tedavi ile yerlerinin değiştirilmesi işlemini, keserlerin geriye veya ileriye alınması gibi, kamuflaj olarak adlandırmaktadır (33). Tedavinin amacı, hem altta yatan iskeletsel problemin daha az belirgin hale getirilmesi hem de malokluzyonun düzeltilmesi olarak bildirilmiştir (33).

Graber ise kamuflaj tedavisini, altta yatan iskelet uyumsuzluğu kompanze etmek için ön dişlerin konumlarının değiştirilmesi olarak adlandırmıştır (34).

Karma dişlenme döneminde büyüme modifikasyonu ile tedavi olmamış Sınıf III iskeletsel malokluzyonların ilerleyen dönemde daha kapsamlı bir ortodontik tedavi veya ortognatik cerrahi ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir (20).

Hafif şiddetteki mandibular büyüme ve orta derecede pozitif kapanışa sahip Sınıf III malokluzyonların denoalveolar hareketlerle düzeltilebileceği, diş çekimi (dört

premolar, iki alt premolar veya tek keser) yapılarak veya yapılmaksızın Sınıf III elastiklerin kamufraj tedavisi için kullanılabileceği ve sonuçta kabul edilebilir bir profil elde edilebileceği rapor edilmiştir (20).

Kim (35) tarafından geliştirilmiş olan multi loplulu edgewise tekniği (MEAW) kamufraj tedavilerde sıklıkla kullanılmakta olup, çatı bükümleri ve çenelerarası Sınıf III elastiklerin kullanımını gerektirmektedir. Bu teknikteki amaç Sınıf III elastiklerin yardımı ile üst posterior dişlerin dikleştirilip okluzal düzlem eğiminin düzeltilmesi, üst keser dişlerin öne doğru eğimlenmelerini sağlayarak Sınıf III malokluzyonun tedavi edilmesi olarak bildirilmiştir (24).

Proffit kamufraj tedavisi için en iyi adayların, başarılı büyüme modifikasyonu için geç kalınmış, hafif şiddette iskelet Sınıf III malokluzyona sahip, dişlerin makul derecede iyi hizalanmış olduğu (böylece çekim boşluklarının çapraşıklık veya dişlerin sıralanması için değil, dişlerin kontrollü şekilde ön-arka yöndeki deplasmanı için kullanılabileceğini bildirmiş), dik yön boyutunun ideale yakın bir aralıkta olduğu hastalar olarak bildirmiş, şiddetli ve dik yön boyutu uyumsuzluğu bulunan iskeletsel Sınıf III malokluzyonlarda, şiddetli çapraşıklığa sahip veya keserlerin ileriye doğru konumlandığı hastalarda, büyüme potansiyeline sahip ergenlik dönemindeki hastalarda (öncelikle büyüme modifikasyonu denenmesini önermiş) veya büyüme gelişimi tamamlanmış orta-şiddetli seviyedeki iskeletsel Sınıf III malokluzyona sahip hastalarda ise kamufraj tedavisinden kaçınılması gerektiğini belirtmiştir.

II.b. Ortognatik Cerrahi Tedavi

Büyüme gelişimini tamamlamış şiddetli iskeletsel uyumsuzluğa sahip hastalarda, dentofasiyal şekil bozukluklarının düzeltilmesinde, ortodonti ile birlikte uygulanan cerrahi prosedürler 'ortognatik cerrahi' olarak tanımlanmıştır (36). Graber, ortognatik cerrahi tedavinin endikasyonlarını, ortodontik / ortopedik düzeltimin sınırlarını aşan

büyüme dengesizlikleri, büyüme değişikliğine sebebiyet verecek şiddette fasiyal travma olguları, geleneksel ortodontik düzeltme aralığının dışına çıkan ortodontik retreatment problemleri ve şiddetli uyku apnesi görülen vakalar olarak bildirmiştir (23). Ortognatik cerrahi son 60 yıldır dünya çapında rutin bir şekilde uygulanmaktadır (17).

Güncel Tedavi Yaklaşımları

I. Distraksiyon Osteogenezi

Distraksiyon osteogenezi (DO), kemik kesileri yapıldıktan sonra, bir distraktör yardımı ile kemik segmentlerinin yavaş yavaş birbirinden uzaklaştırılarak yani kemik segmentleri arasında aşamalı gerilme stresi uygulanarak bu boşlukta yeni kemik üretilmesi şeklinde tanımlanmıştır (37).

İlk olarak Codivilla tarafından 1905 yılında femur uzatılmasında kullanıldığı bildirilmiş olup, asıl ününe 1950'li yıllardan sonra Ilizarov'la kavuştuğu rapor edilmiştir (38). Kraniofasiyal bölgede DO ile ilgili ilk tanımlamayı ise, Alman kraniofasiyal cerrah Wassmund ve Rosenthal'in 1926 yılında yaptığı rapor edilmiştir (39).

Ilizarov tarafından etkinliği tanıtılan distraksiyon osteogenezinin, orta dereceden şiddetliye doğru değişen kraniofasiyal anomalilerin, travma sonucunda meydana gelen deformasyonların, Crouzon, Apert, Pfeiffer gibi sendromik sinostosislerin, dudak-damak yarıklarının, hemifasiyal mikrosomi, Pierre Robin sendromu tedavisinde (37), geleneksel ortognatik cerrahi tedavi seçeneklerine alternatif olarak son yıllarda kullanımının yaygınlaştığı bildirilmiştir (40).

Distraksiyon osteogenezi ile yalnızca yeni kemik yapımı meydana gelmekle kalmayıp bu yeni kemik yapıyla uyum sağlayan kas, damar, sinir, deri, mukoza, fasya, ligamentler, kıkırdak veya periost gibi yumuşak dokular da şekillenmekte olup bu duruma distraksiyon histogenezi (DH) adı verilmiştir ve tedavi sonrasındaki stabilitenin iyi

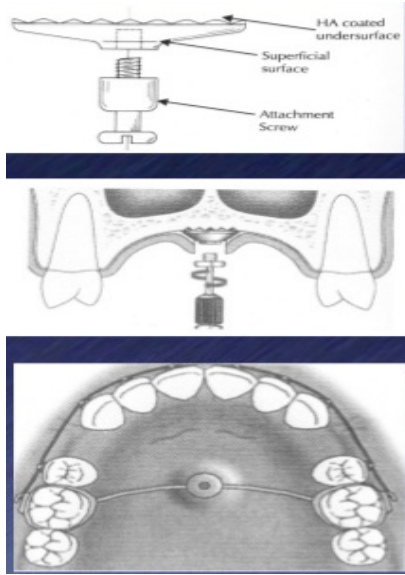
olmasının distraksiyon histogenezisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24).

Distraksiyon osteogenezisinin altı dönemden oluştuğu, bu dönemlerin, klinik ve radyografik incelemelerin, tedavi planlarının ve ameliyat hazırlıklarının yapıldığı pre-operatif dönem, kemik kesilerinin yapılıp distraksiyon aygıtının yerleştirildiği (37) operatif dönem, operasyondan sonra distraktör aktive edilmeden geçen yaklaşık 5-7 günlük (37) latent dönem, kemik segmentlerinin birbirinden yavaşça ayrılmaya başlandığı, Swennen (37) tarafından günlük ideal hızın 0,5 ila 1 mm, Ilizarov (41) tarafından ideal ritminin 0,25mm × 4 kez, yine Swennen (37) tarafından 0,5 mm × 2 kez olarak bildirildiği, toplam distraksiyon süresinin elde edilmesi planlanan kemik hacmine göre ayarlandığı (41) distraksiyon dönemi, distraktörün aktive edilmeden, elde edilen yeni dokunun olgunlaşması için beklenen yaklaşık 6-8 haftalık (37) konsolidasyon dönemi ve distraktörün çıkarılmasından sonraki retansiyon dönemi olduğu bildirilmiştir .

Ağız içi ve ağız dışı olmak üzere 2 tip distraksiyon aygıtı tanımlanmış olup, ağız içi distraktörün avantajları: Kullanımının kolay ve hasta tarafından kabul edilebilir olması, diş veya kemik veya her ikisi ile bağlantı kurabilmesi (hibrit olması) , dezavantajları ise enfeksiyona neden olabilmesi ve kuvvet vektörünün değiştirilememesi olarak bildirilmiştir (24). Ağız dışı distraktörlerin (rijid external distractor-RED) avantajı kuvvet vektörünün yönlendirilebilmesi iken dezavantajları, skar dokusu oluşturması ve kabul edilebilirliğinin zor olması şeklinde bildirilmiştir (24).

II. Dental onplant'lar

Block ve Hoffman (42) tarafından 1989 yılında tasarlanmıştır. Titanyumdan hazırlanmış periost altına uygulanan bir disk olup, diskin kemiğe bakan tarafı hidrok-siapatitle kaplanmış, diğer yüzeyinde ise abutmentların yerleştirilebileceği bir yuva hazırlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Onplant

Maksillanın öne alınmasında ekspansiyon apareyi gibi diş destekli bir aparey kullanımında ankraj kaybı, üst molarların öne doğru yer değiştirerek ark boyunun kısalması, üst keserlerin öne doğru eğimlenmesi ve maksillanın öne alınmasının uzun sürmesi gibi istenmeyen etkilerin, maksiller onplant adlı yeni bir aygıtla en aza indirildiği bildirilmiştir (20).

Onplantın tedaviye ek ücret getirmesine karşılık, tedavi süresini kısaltması ve kooperasyon gerektirmemesi nedeniyle kullanımının yaygınlaşacağı düşünülmektedir (43).

SONUÇ

İskeletsel Sınıf III malokluzyon, Türk toplumunda sık karşılaşılan multifaktöriyel bir ortodontik anomalidir. Genellikle genetik yatkınlık ile alerjik rinit, ağız solunumu ve hipertrofik tonsiller gibi çevresel faktörlerin kombinasyonu sebebiyle görülmektedir. Erken dönem tedavisin-

de en sık kullanılan yöntem yüz maskesi ile üst çenenin protrakasyonu olup; büyüme gelişimi tamamlanmış olan hastalarda kamuflej veya ortognatik cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Fonksiyon, fonasyon ve özellikle estetik açıdan hastaları tedavi arayışına yönlendiren bu tip anomalilere yapılacak erken dönemdeki müdahalelerin, kesin olmamakla birlikte, hastaları ilerde yapılacak daha kapsamlı, uzun süreli ve maliyetli tedavilerden kurtarabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Proffit WR, Fields Jr HW, Sarver DM. Contemporary orthodontics 4th edition chapter 5: Elsevier Health Sciences; 2006.
2. Alami S, Aghoutan H, El Quars F, Diouny S, Bourzgui F. Early Treatment of Anterior Crossbite Relating to Functional Class III. Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry: InTech; 2015.
3. Yağcı A. Maksiller Yetersizliği Olan Sınıf III Malokluzyonlu Olgularda Konvansiyonel ve Modifiye Tip Yüz Maskelerinin Kondil Pozisyonu ve Dentofasial Yapılar Üzerine Etkisinin İncelenmesi, Tez Çalışması. 2010.
4. Ellis E, McNamara JA. Components of adult Class III malocclusion. J Oral Maxillofac Surg. 1984;42(5):295-305.
5. McGuigan DG. The Habsburgs: Doubleday; 1966.
6. Proffit W, Phillips C, Dann C. Who seeks surgical-orthodontic treatment? Int J Adult Orthodon Orthognath Surg. 1989;5(3):153-60.
7. Yu C-C, Wong F-H, Lo L-J, Chen Y-R. Craniofacial deformity in patients with uncorrected congenital muscular torticollis: an assessment from three-dimensional computed tomography imaging. Plast Reconstr Surg. 2004;113(1):24-33.
8. Ülgen M. Ortodonti: anomaliler, sefalometri, etoloji, büyüme ve gelişim, tanı: Yeditepe Üniversitesi; 2000. 137 p.
9. Moss J, Picton D. Experimental mesial drift in adult monkeys (Macaca irus). Arch Oral Biol.. 1967;12(12):1313IN5-20IN6.
10. Moss J. The soft tissue environment of teeth and jaws. An experimental and clinical study: part 1. Br J Orthod 1980;7(3):127-37.
11. Harris JE, Kowalski CJ, Watnick SS. Genetic factors in the shape of the craniofacial complex. Angle Orthod. 1973;43(1):107-11.

12. Litton SF, Ackermann LV, Isaacson RJ, Shapiro BL. A genetic study of Class III malocclusion. *Am J Orthod.* 1970;58(6):565-77.
13. Klingenberg CP, Leamy LJ, Cheverud JM. Integration and modularity of quantitative trait locus effects on geometric shape in the mouse mandible. *Genetics.* 2004;166(4):1909-21.
14. Gensior AM. The tongue and Class III. *Am J Orthod.* 1970;57(3):256-61.
15. Hardy DK, Cubas YP, Orellana MF. Prevalence of angle class III malocclusion: A systematic review and meta-analysis. *Open J Epidemiol.* 2012;2(04):75.
16. Willems G, De Bruyne I, Verdonck A, Fieuws S, Carels C. Prevalence of dentofacial characteristics in a Belgian orthodontic population. *Clin Oral Investig.* 2001;5(4):220-6.
17. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Huang GJ. *Orthodontics-E-Book: Current Principles and Techniques* 6th edition chapter 16: Elsevier Health Sciences; 2016.
18. Sayin M, Türkkahraman H. Malocclusion and crowding in an orthodontically referred Turkish population. *Angle Orthod.* 2004;74(5):635-9.
19. Campbell PM. The dilemma of Class III treatment: early or late? *Angle Orthod.* 1983;53(3):175-91.
20. Bishara SE. *Textbook of orthodontics* chapter 21: WB Saunders; 2001.
21. Turpin III D. Early Class III treatment, unpublished thesis presented at 81st session. San Francisco: Am Assoc Orthod. 1981.
22. Proffit WR, White RP, Sarver DM. *Contemporary treatment of dentofacial deformity*: Mosby St Louis, Mo; 2003.
23. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Xubair A. *Orthodontics: Current Principles and Techniques* 5th edition 25th chapter: Elsevier Health Sciences; 2011.

24. Özdiler E. Güncel Bilgiler Işığında Ortodonti Bölüm 11: Gümüş Kitabevi; 2015.
25. Oppenheim A. A possibility for physiologic orthodontic movement. *Am J Orthod Oral Surg.* 1944;30(7):345-68.
26. Delaire J, Verdon P, Flour J. Ziele und Ergebnisse extraoraler Züge in postero-anteriorer Richtung in Anwendung einer orthopädischen Maske bei der Behandlung von Fällen der Klasse III. *Fortschritte der Kieferorthopädie.* 1976;37(3):247-62.
27. Petit H. Adaptation following accelerated facial mask therapy. *Clinical alteration of the growing face Monograph.* 1983;14:253-89.
28. Sung SJ, Baik HS. Assessment of skeletal and dental changes by maxillary protraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(5):492-502.
29. Wells AP, Sarver DM, Proffit WR. Long-term efficacy of reverse pull headgear therapy. *Angle Orthod.* 2006;76(6):915-22.
30. Hägg U, Tse A, Bendeus M, Rabie ABM. Long-term follow-up of early treatment with reverse headgear. *Eur J Orthod.* 2003;25(1):95-102.
31. De Clerck HJ, Cornelis MA, Cevidanes LH, Heymann GC, Tulloch CJ. Orthopedic traction of the maxilla with miniplates: a new perspective for treatment of midface deficiency. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(10):2123.
32. De Clerck H, Cevidanes L, Baccetti T. Dentofacial effects of bone-anchored maxillary protraction: a controlled study of consecutively treated Class III patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138(5):577-81.
33. Proffit WR, Fields Jr HW, Sarver DM. *Contemporary orthodontics chapter 8: Elsevier Health Sciences; 2006.*
34. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Xubair A. *Orthodontics: Current Principles and Techniques 5th edition chapter 1: Elsevier Health Sciences; 2011.*

35. Kim YH. Anterior openbite and its treatment with multiloop edgewise archwire. *Angle Orthod.* 1987;57(4):290-321.
36. Wolford L, Fields R. Diagnosis and treatment planning for orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2000;2:24-55.
37. Swennen G, Schliephake H, Dempf R, Schierle H, Malevez C. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part 1: clinical studies. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30(2):89-103.
38. Abbott LC, Saunders JBDM. The operative lengthening of the tibia and fibula: a preliminary report on the further development of the principles and technic. *Ann Surg.* 1939;110(6):961.
39. Hönig JF, Grohmann UA, Merten HA. Facial Bone Distraction Osteogenesis for Correction of Malocclusion: A More than 70-Year-Old Concept in Craniofacial Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(1):41-4.
40. Grayson BH, Santiago PE, editors. Treatment planning and biomechanics of distraction osteogenesis from an orthodontic perspective. *Semin Orthod.* 1999: Elsevier.
41. Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases Orthopaedic Institute.* 1988;48(1):1-11.
42. Block MS, Hoffman DR. A new device for absolute anchorage for orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;107(3):251-8.
43. Celenza F, Hochman MN. Absolute anchorage in orthodontics: direct and indirect implant-assisted modalities. *J Clin Orthod. JCO.* 2000;34(7):397.



Bölüm 3

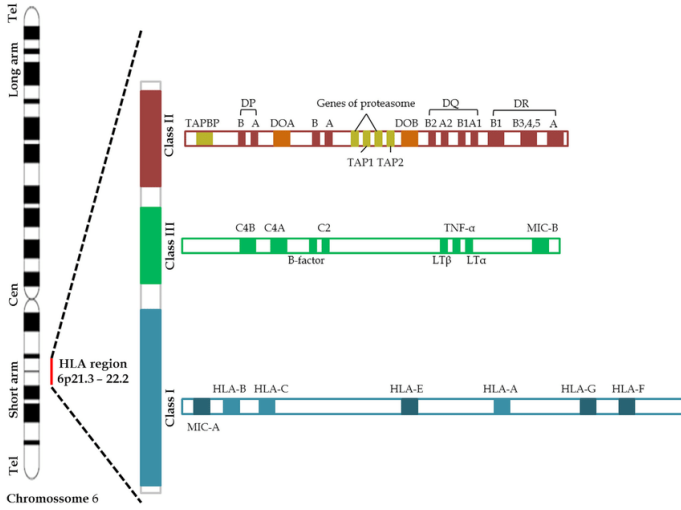
MHC GEN BÖLGESİ VE HLA

Çigdem KEKİK¹

Tarihçe

1930'lu yıllarda Peter Gorer ve George Snell önce bireysel sonra birlikte yaptıkları fare çalışmaları sonunda nakledilen greftlerin reddi ile ilişkili geni bulmuşlar ve Histocompatibility locus-2 (H-2) olarak adlandırmışlardır. 1958 yılında Jean Dausset, Jon van Rood ve Rose Payne üç ayrı çalışma yayınlamışlar, bazı bireylerin serumlarında lökosit yüzeyindeki antijenlere karşı reaktif antikorların varlığından bahsetmişlerdir. Dausset saptadığı alloantijenlere tespit ettiği donörlerin isimlerinin ilk harflerinden oluşan MAC ismini vermiş ve makalesinin sonunda bu lökosit antijenlerinin nakillerde önemli olabileceğini vurgulamıştır. 1967 yılında İtalya'da gerçekleştirilen III. Uluslararası Histocompatibilite çalıştayında HL-A (Human Leukocyte, locus A) şeklinde isimlendirme sonrasında ise aradaki tire işaretinin çıkarılması ile HLA terminolojisi kabul edilmiştir. Jan Klein, 1977 yılında Sınıf I, II ve III olmak üzere MHC (Major Histocompatibility Complex) gen bölgesini tanımlamıştır. 1980'li yılların başında HLA kromozom bölgesinin 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu belirlenmiştir. 1980 Nobel ödülü MHC ve HLA'nın keşfi ile Snell, Dausset ve Baruj Benacerraf'a verilmiştir.

Büyük Doku Uyum Kompleksi (MHC-Major Histocompatibility Complex), insanlarda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yaklaşık 4 megabaz (Mb)'lık bir alanı kaplayan, immünolojik ve non-immünolojik fonksiyona sahip genleri barındıran bir gen kümesidir. Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan antijenleri kodlayan MHC bölgesi sentromerden telomere doğru 3 sınıfa ayrılır: Sınıf II, Sınıf III ve Sınıf I (Şekil 1).



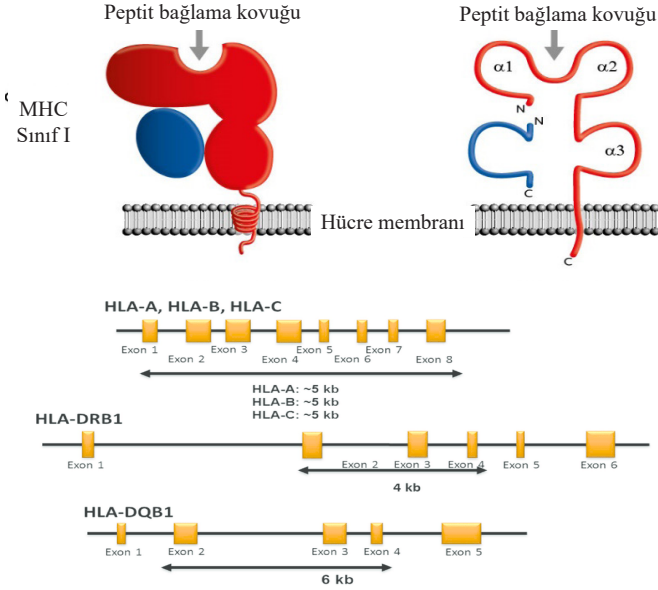
Şekil 1: MHC gen bölgesi (Josué da Costa Lima-Junior et al. *Frontiers in Immunology* 2016;7(Suppl 1) DOI:10.3389/fimmu.2016.00013)

MHC Sınıf I genleri ve molekül yapısı

MHC sınıf I bölgesi, klasik transplantasyon antijenlerinden HLA-A,-B,-C genleri, klasik olmayan HLA-E,-F,-G (ekspres olan), HLA-H,-J,-K,-L,-X (ekspres olmayan) gibi psödogenleri ile MHC sınıf I zinciri- bağımlı molekül A (MICA) genlerini içerir (Şekil 1).

MHC Sınıf I molekülleri hücre dışında kovalan olmayan bağlarla bir arada tutulan iki polipeptitten oluşmuş heterodimerlerdir (Şekil 2). Karboksilik uçtaki 75 aminoasitlik bölüm proteinin membranı geçen kısmı ile sitoplazmik kuyruğunu oluşturur. Hücrenin dışında kalan amino ucu alfa zinciri olarak adlandırılır ve yaklaşık 270 aminoasitlidir. MHC genlerince kodlanan alfa zinciri ağır zincir olup birbiri ile homoloji gösteren $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ "domain"lerden oluşur. Molekülde bulunan hafif zincir ise Beta 2 mikroglobulin ($\beta 2m$) zinciri olup, MHC dışında, 15. Kromozom üzerindeki gen tarafından kodlanır. $\beta 2m$ zinciri molekülün üç boyutlu yapısının korunmasında rol almaktadır. $\alpha 1$ ve $\alpha 2$

domainleri membran distalinde, $\alpha 3$ ve $\beta 2m$ domainleri ise membran proksimalinde karşılıklı yer alırlar (Şekil 2). Bu genler 8 exon ve 7 introndan oluşur. a1 ve a2 bölgeleri, ekson 2-3 tarafından kodlanır ve polimorfik özellik gösterirler. a1 ve a2 domainleri arasında 8-10 amino asit büyüklüğünde peptidlerin yerleşebileceği kovuk yapısı vardır (Şekil 2).



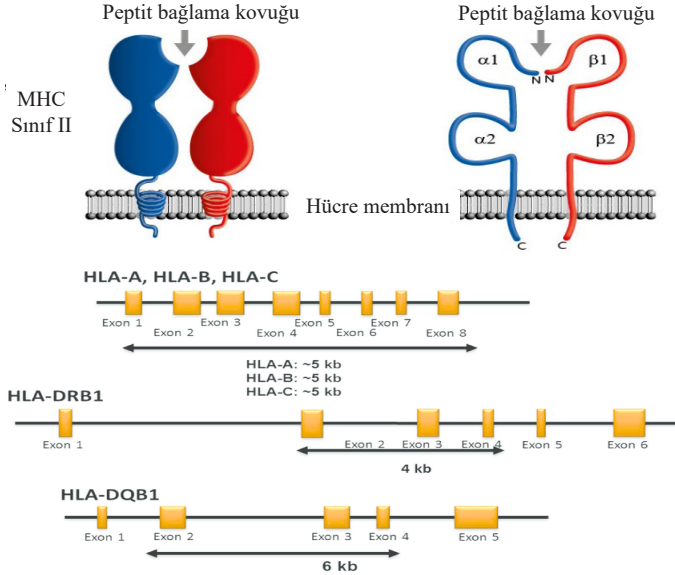
Şekil 2: MHC Sınıf I Molekülü ve gen yapısı (PromoCell website. 2019 cells in action, Yuxin Yin. PLoS ONE 11(10):e0165810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165810>)

MHC Sınıf II genleri ve molekül yapısı

MHC Sınıf II bölgesi, klasik transplantasyon antijenlerinden HLA-DR (A ve B), -DQ (A ve B), -DP (A ve B) genleri, klasik olmayan HLA-DN, -DM, -DO genleri ile antijen işlenmesinde rol alan LMP1, LMP2, TAP1, TAP2 gibi genleri bulundurur (Şekil 1). DR bölgesinde alfa zinciri kodlayan tek gen varken, beta zinciri için 9 farklı gen vardır. Bunlardan sadece DRB1, DRB3, DRB4, DRB5

kodlayıcı genlerdir ve farklı beta zincirlerini kodlarlar. DQ ve DP bölgelerinde A genleri de çeşitlilik gösterir ve daha az sayıda alt bölge bulunur. HLA-DRB1 genleri 6 exon (ekson 2, polimorfik olan b1 domainini, ekson 3 ise b2 domainini kodlar) ve 5 introndan, HLA-DQB1 genleri ise 5 exon ve 4 introndan oluşur (Şekil 3).

MHC Sınıf II molekülleri hücre dışında kovalan olmayan bağlarla bir arada tutulan her biri 30 kilodalton boyutunda alfa ve beta polipeptitlerinden oluşmuş heterodimerlerdir (Şekil 3). A genleri tarafından kodlanan alfa zinciri $\alpha 1$, $\alpha 2$ domainlerinden B genleri tarafından kodlanan beta zinciri ise $\beta 1$ ve $\beta 2$ domainlerinden oluşur. $\alpha 1$ ve $\beta 1$ membran distalinde, $\alpha 2$ ve $\beta 2$ ise membran proksimalinde karşılıklı yer alırlar (Şekil X). $\alpha 1$ ve $\beta 1$ bölgeleri, polimorfik bölgeler olup aralarında 10-30 amino asit büyüklüğünde peptidlerin yerleşebileceği kovuk yapısı vardır (Şekil 3).



Şekil 3: MHC Sınıf II molekülü ve gen yapıları (PromoCell website. 2019 cells in action, Yuxin Yin. PLoS ONE 11(10):e0165810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165810>)

MHC Sınıf III molekül ve genlerin yapısı

Sınıf I ve sınıf II bölgeleri arasında sınıf III genleri bulunur. Bu bölgede HLA moleküllerini kodlayan genler bulunmaz. İmmün sistem ilişkili Tümör nekrozis faktör (TNF), kompleman 2 ve 4 (C2, C4), ısı şok proteini-70 (HSP-70), MICB ve lenfotoksin (LT) genleri bulunur (Şekil 1).

HLA moleküllerinin fonksiyonları

İmmün sistem, doğal ve edinsel immün sistem elemanları tarafından kontrol edilmektedir. Bu sistem hücrelerinden monosit, makrofaj, dentritik hücre gibi antijen sunan hücreler doğal immün yanıtta görev alırken T ve B lenfositleri edinsel immün yanıtta görev alırlar. MHC molekülleri, doğal immün sistem hücrelerinin edinsel immün sistemi aktive etmesinde aracı molekül olarak görev yaparlar. Edinsel immün sistem, hücre (T lenfositleri aracılı) ve/veya hümorale (B lenfositleri aracılı) yollarla ile immün yanıt oluşturur ve bu yanıt antijenlere spesifiktir. B hücreleri karşılaştıkları antijene spesifik antikor sentezlerken T lenfositleri MHC ile sunulan antijenleri spesifik T hücre reseptörleri (TCR) ile tanırlar.

MHC molekülleri ile antijen sunumu 1974 yılında Zinkernagel ve Doherty tarafından ortaya konulmuş ve 1996 yılında Nobel ödülü ile onurlandırılmışlardır.

Sınıf I moleküller, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar. Peptit bağlama kovuklarında bulunan endojen peptitleri (hücre içinden veya viral antijenlerden kaynaklanan) sunarlar. Bu peptitler CD8 pozitif T hücreleri (sitotoksik) tarafından tanınır ve hedef hücrenin öldürülmesini sağlarlar. Sınıf II moleküller, antijen sunan hücrelerin (B lenfosit, monosit, makrofaj, dentritik hücre) yüzeyinde bulunur. Peptit bağlama kovuklarında sunulan ekzojen (hücre dışında sentezlenen proteinlerden kaynaklanan) peptitleri sunarlar. Bu peptitler, CD4 pozitif T (yardımcı) hücreleri ile tanınır ve uyarılarak salgıladıkları

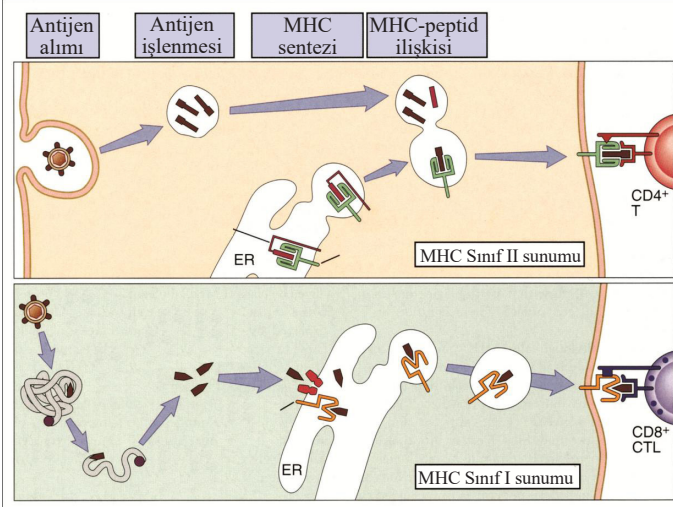
sitokinler ile diğer T lenfositler ve B lenfositlerin uyarılmasını sağlarlar. B lenfositler, plazma hücresine farklılaşarak antikor (immunglobulin-Ig) üretirken T lenfositler, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturma, virus ile enfekte hücrelerin seçilip öldürülmesi gibi farklı birçok fonksiyonu sürdürürler.

MHC moleküllerinin sentezi ve antijen sunumu

Sınıf I molekül ağır zinciri ve beta2 mikroglobulinin endoplazmik retikulumu (ER) bağlı ribozomlarda sentezlenip ER lümenine salınırlar ve birleşerek MHC Sınıf I molekülünü oluştururlar. Sitosolde proteozomlarda endojen proteinlerin parçalara ayrılması ile oluşan peptitler, ER membranında bulunan proteinler (TAP) aracılığı ile ER lümenine alınır. ER lümeni içerisinde peptit parçaları, molekülün polimorfik peptit bağlama kovuğuna bağlanır. Antijen yüklü MHC molekülü salgı vezikülleri ile hücre yüzeyine taşınır. CD8 pozitif T hücre reseptörü (TCR) ile tanınarak bağlanır (Şekil 4). MHC-TCR bağlantısı T hücresinin aktive olabilmesi için gerekli fakat yeterli değildir. Ek olarak co-reseptör (CD8) ve ek yüzey moleküllerin (CD28-CD80/CD86, CD40-CD40L gibi) iki hücre arasında gerçekleşmesi gerekmektedir.

Sınıf II molekül alfa ve beta zincirleri sabit bir zincirle beraber endoplazmik retikulumu (ER) bağlı ribozomlarda sentezlenip ER lümenine salınırlar ve birleşerek MHC Sınıf II molekülünü oluştururlar. Golgi'de işleme sırasında sabit zincir sindirilir ve molekül salgı vezikülleri ile Golgi'den ayrılır. Endositoz yolu ile alınan ekzojen proteinler endozomda proteazlar tarafından parçalara ayrılır. Endozom ile salgı vezikülü birleşir ve ekzojen proteinin peptit fragmentleri sınıf II MHC ile etkileşime girer, sonuç olarak da hücre yüzeyine taşınır. CD4 pozitif T hücre reseptörü (TCR) ile tanınarak bağlanır (Şekil 4). MHC-TCR bağlantısı T hücresinin aktive olabilmesi için gerekli fakat yeterli değildir. Ek olarak co-reseptör (CD4)

ve ek yüzey moleküllerin (CD28-CD80/CD86, adezyon molekülleri gibi) iki hücre arasında gerçekleşmesi gerekmektedir.



Şekil 4: MHC moleküllerinin sentezi ve antijen sunumları
(Abbas&Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology*,
Elsevier 2005)

MHC moleküllerinin antijen sunma özellikleri nedeniyle otoimmün hastalıklar, kanser, organ ve doku transplantasyonu gibi birçok klinik olguda önemi gösterilmiştir.

KAYNAKÇA

1. E. Thorsby. Tissue Antigens, 2009;74(2):101-116.
2. Trowsdale J: The MHC, disease and selection. Immunol Lett 2011;137:1-8.
3. Solheim JC. Class I MHC molecules: assembly and antigen presentation. Immunol Rev. 1999 Dec;172:11-9.
4. Cresswell P, Bangia N, Dick T, Diedrich G. The nature of the MHC class I peptide loading complex. Immunol Rev. 1999 Dec;172:21-8.
5. Lehner PJ, Cresswell P. Recent developments in MHC-class-I-mediated antigen presentation. Curr Opin Immunol. 2004 Feb;16(1):82-9.
6. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S: Cellular and Molecular Immunology: 6'ncı baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;189-214.
7. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. Trends Immunol. 2016 Nov;37(11):724-737. doi: 10.1016/j.it.2016.08.010. Epub 2016 Sep 7.
8. Başak Yalçın. Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 12-7.



Bölüm 4

GEBELİK VE TOKSOPLAZMOZ

Salih Atakan NEMLİ'

1 Dr. Öğretim Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

GİRİŞ

Toksoplazmoz, hücre içi zorunlu bir parazit olan *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) adlı protozoa tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. Primer enfeksiyon genellikle çocuklukta ve adolesan dönemde edinilir. Doğada oldukça yaygın olarak bulunan bu parazit, immunkompetan bireylerde genellikle kendi kendini sınırlayan, asemptomatik bir enfeksiyon şeklinde seyrederek. Bununla beraber bazı olgularda oküler tutulum veya servikal lenf adenopati gibi bulgular izlenebilir. İmmunsuprese bireylerde ise reaktif olarak çeşitli klinik şekillerde karşımıza çıkabilir[1, 2]. Enfeksiyon dünyada oldukça yaygın bir şekilde görülmektedir. Genel olarak dünya nüfusunun %25 ila %30'unun *T. gondii* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Ancak prevelans ülkeler arasında büyük değişkenlik gösterir. Ayrıca ülkeler içinde de coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılıklar bulunabilmektedir[3]. Gebelerde gelişen akut enfeksiyon konjenital toksoplazmoz ile sonuçlanabilmektedir. Tanı konup tedavi edilmediğinde ise ağır bir enfeksiyon tablosuna sebep olabilir. Fetüs ve yeni doğanda ciddi sekeller ve yüksek mortalite oranlarıyla seyredebilir[4, 5].

Gebelik sırasında verilen tedavinin etkinliğini değerlendiren prospektif, plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamakla beraber, tedavi ile fetal enfeksiyon gelişiminin önlenileceğini veya enfeksiyon ilişkili sekel gelişiminin azaltılabileceğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Prevelansın ülkelere göre oldukça değişken olması nedeniyle, bazı ülkelerde konjenital toksoplazmozun önlenmesi için antenatal tarama testleri uygulanmaktayken, prevelansın düşük olduğu Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi bazı ülkelere gebelik sırasında rutin tarama testleri uygulanmamaktadır[6].

MİKROORGANİZMA

T. gondii ookist, bradizoit ve takizoit olarak adlandırılan üç farklı formu vardır. Kesin konağı kedilerdir. Ookistler barsakta enterik epitel hücrelerinde sporozoitleri

oluşturur, hücreleri rüptüre ederek, dışkı ile atılır. Enfeksiyonun başlangıcından itibaren 7-20 gün boyunca atılım devam eder. Günde yaklaşık olarak 1 milyon ookist dış ortama atılır. Kedi dışkısıyla atılan ookistler başlangıçta non enfektiftir. Ookistler 4°-37°C arasındaki ısı şartlarında 21 gün içinde olgunlaşıp, enfeksiyöz hale gelir. Dış ortamda uygun şartlarda yaklaşık 18 ay kadar canlılıklarını devam ettirebilir. Takizoitler ise aktif enfeksiyondan sorumlu olan formudur, sadece hücre içinde bulunur ve burada çoğalır. Mide asidiyle temasta veya dondurulma gibi işlemlerle kolayca inaktive olur. Vücutta tüm hücreleri enfekte edebilir, ancak göz, beyin, iskelet kası, kalp kası gibi dokulara afinitesi bulunur[1, 7]. Takizoitler, enfekte ettiği dokularda yavaş bölünen ve doku kisti oluşturan bradizoitlere dönüşür. Genç doku kistlerinde sadece 2 bradizoit bulunurken, daha geç dönemde yüzlerce veya binlerce bradizoit bulunabilmektedir[3]. Bu doku kistleri konağın yaşamı boyunca lenf nodları, iskelet kası, kalp kası, beyin, retina, karaciğer, akciğer gibi dokularda dormant bir şekilde kalabilir. Herhangi bir sebeple immun sistem baskılanırsa bradizoitler hızla bölünerek çoğalmaya başlar, kan yoluyla yayılarak tekrar takizoit formuna döner[8].

EPİDEMİYOLOJİ

Sağlıklı bireylerde *T. gondii* enfeksiyonunun prevalansı %7.5 ile %80 arasında değişmektedir. Genel olarak dünya nüfusunun 1/3'ünün *T. gondii* ile latent olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Prevelans, ABD ve İngiltere'de %10-40, Latin Amerika ve kıta Avrupa'sında %50-80 arasında değişmektedir[9]. ABD'de doğurganlık çağı kadınlarda (15-45 yaş) seroprevelans %9 olarak saptanmıştır[10]. *T. gondii*, ABD'de yılda yaklaşık olarak 225.000 enfeksiyon ve 750 ölümlle en sık saptanan ölümcül gıda kaynaklı enfeksiyon sebebi olarak bildirilmektedir[11]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise doğurganlık çağı kadınlarda ve gebelerde seropozitiflik oranı %28,3-

69,6 oranlarında saptanmış, çiğ et-sebze tüketimi, akarsuyun içilmesi, el yıkama alışkanlığının olmaması, kedi teması, düşük sosyo-ekonomik düzey önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir[12].

PATOGENEZ

Toksoplazmoz insanlara dört yolla bulaşır;

- Enfeksiyöz ookistlerin kedi dışkılarıyla kontamine toprak, su kaynaklarından veya sebze-meyvelerden bulaşı
- Enfekte hayvanın etlerinin çiğ veya iyi pişmeden tüketilmesiyle doku kistlerinin alınması
- Enfekte anneden fetüse vertikal olarak bulaşı
- Enfekte donörden organ transplantasyonu ile bulaşı

Genellikle doku kistlerinin veya ookistlerin sindirim sistemiyle alınmasından sonra, parazit intestinal epitel hücrelerini invaze edip, aktif enfeksiyöz form olan takizoit formuna geçer. Takizoitler, fagozom-lizozom birleşmesini önleyerek, makrofajların etkisiz kalmasına sebep olur. Kan ve lenfatik sistem aracılığıyla sonra tüm vücuda yayılır[13].

T. gondii enfeksiyonuna karşı ilk yanıt doğal bağışık yanıt tarafından verilir. Bu yanıt, ilk hafta içinde tepe noktasına ulaşır, ikinci haftanın sonuna kadar devam eder. Makrofajlar, NK hücreleri, fibroblastlar, epitelyal, endotel hücreleri aktive olur. Enfeksiyonu sınırlamak için interlökin (IL-12), interferon gamma (IFN- γ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) etkisiyle dentritik hücreler, nötrofiller ve makrofajlar tarafından parazite karşı direkt bir yanıt oluşur. Oluşan inflamatuvar yanıt, dokularda yıkıma ve klinik bulguların oluşmasına sebep olur. Konak savunmasında hücresel bağışıklığın rolü daha baskındır, hüморal bağışıklık daha küçük bir rol oynar. Ancak antikorlar enfeksiyonun serolojik tanısı için oldukça önemlidir[14].

KLİNİK

Akut *T. gondii* enfeksiyonu gebelerin çoğunda asemptomatik seyrederek. Olguların yalnızca %10'unda klinik bulgular saptanır. En sık saptanan bulgu lenf adenopatidir. Lenf nodları değişken kıvamdadır, hassasiyet yoktur. Grip benzeri hastalık bulguları, ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi bulgular eşlik edebilir. En sık servikal, suboksipital, supraklaviküler, aksiller ve inguinal lenf nodları tutulur[6, 15].

Gebelik haftasının ilerlemesiyle fetüse bulaş riski artar. Gebeliğin 13. haftasında yaklaşık %6 olan bulaş riski, 36. haftada %72'ye kadar çıkar[16]. Bununla beraber gebelik haftası ilerlemesiyle, konjenital hastalığın şiddeti ters orantılıdır. Yapılan bir çalışmada serokonversiyonun 13. haftada saptandığı annelerin bebeklerinde semptomatik hastalık oranı %61 iken, 36. haftadaki serokonversiyonda bu risk %9 olarak bulunmuştur[17]

Annenin gebeliğin ileri döneminde enfekte olması, parazit yükünün yüksek olması, annenin ookistlerle enfekte olması, virülansı yüksek suşlarla enfeksiyon ve annede immunsupresyon olması gibi faktörler fetal enfeksiyon riskini artırır[18, 19]

Toksoplazmoz prevelansı, ülkeler arası büyük farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle gebelikte toksoplazmoz taraması yapılması konusunda farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. ABD, İngiltere ve bazı Avrupa ülkeleri maternal toksoplazmoz prevelansının çok düşük olması nedeniyle gebelikte rutin tarama uygulamamaktadır[20, 21]. Ülkemizde de benzer şekilde gebelerde toksoplazmoz için rutin bir tarama yapılması önerilmemektedir[22]. Bununla beraber prevelansın yüksek olduğu diğer Avrupa ülkelerinde gebelikte değişken aralıklarda toksoplazmoz taraması yapılması önerilmektedir[23].

TANI

Toksoplazmoz tanısı, serolojik, histolojik, moleküler yöntemlerle veya bunların kombine olarak kullanılmasıyla

konulabilir. Klinik bulguların özgül olmaması ve kliniğin pek çok enfeksiyon hastalığıyla benzerlikler göstermesi nedeniyle tanı koymada sorunlar yaşanabilmektedir. Maternal enfeksiyon tanısında en sık serolojik yöntemler kullanılır. Ancak sonuçlar bazen kafa karıştırıcı olabilmektedir. Gebelikte rutin taramanın uygulanmadığı ülkelerde elde edilen tek pozitif sonucun değerlendirilmesinde zorluklar yaşanabilmektedir. Gebelik sırasında akut enfeksiyon tanısı koyabilmek için özgül IgM ve IgG'nin taranması hayati önem taşır. Sabin Feldman boya testi, primer olarak IgG türündeki antikorların tespitinde kullanılır ve *T. gondii*'ye karşı gelişen antikorların gösterilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir[24]. IgM türündeki antikorlar immün floresan antikor testi (IFA), immunosorbent agglutination assay (ISAGA), veya enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testleriyle 2. haftadan itibaren saptanmaya başlar, yıllar boyunca pozitif kalabilir, IgG türündeki antikorlar ise 6-8. haftalarda tepe noktasına ulaşır, zamanla düzeyi düşse de 2 yıla kadar serumda pozitif kalabilir[25]. Tekrarlayan testlerde hem IgM hem de IgG serokonversiyonun gösterildiği olgularda yakın dönemde geçirilmiş enfeksiyon tanısı kolaylıkla konabilir. Ancak ilk prenatal vizitte her iki antikorun da pozitif saptandığı olgularda ayırıcı tanıyı yapmak oldukça zordur. Böyle durumlarda ayırıcı tanı için avidite testinin yapılması gerekmektedir. Aviditenin yüksek saptanması son 4 ay içinde geçirilmiş bir enfeksiyonu dışlayabilir. Bununla beraber düşük avidite her zaman yakın dönemde geçirilmiş bir enfeksiyonu göstermez. Bazı kadınlarda düşük avidite yıllarca sebat edebilir[25, 26]. Üç hafta arayla alınan serum örneklerinde eş zamanlı olarak çalışılan özgül toksoplazma IgM ve IgG titrelerinde seri artışların gösterilmesi akut enfeksiyon tanısı koydurabilir[12].

Yakın dönemde *T. gondii* enfeksiyonu geçirdiği kanıtlanan veya kuvvetle muhtemel olan gebelerde perinatal tanı amacıyla 18. haftadan itibaren amniyosentez uygu-

lanarak, amniyotik sıvıda *T. gondii* DNA'sı taranmalıdır[27]. PCR testinin pozitif prediktif değeri ve spesifitesi %100'dür, test 17-21. haftalar arasında yapıldığında ise sensitivitesi oldukça yüksek saptanmıştır[28].

TEDAVİ

Maternal ve fetal enfeksiyona yaklaşım farklılık gösterebilmektedir. Maternal tedavinin klinik sonuca etkisini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Verilen tedavinin fetüse bulaşı engelleyip engellemediği tartışmalıdır. Yapılan bir metaanalizde serokonversiyondan sonra ilk 3 hafta içinde tedavi başlandığında, bulaşın 8. hafta veya daha sonra tedavi başlanan gruba oranla daha düşük oranda gerçekleştiği saptanmıştır[16]. Aynı zamanda gebelik sırasında tedavi alan çocuklarda ciddi nörolojik sekellerin ve mortalitenin belirgin bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir[29]. Bu nedenle yakın dönemde *T. gondii* enfeksiyonu geçiren gebelerde semptomatik olup olmamasına bakılmadan konjenital toksoplazmoz riskini azaltmak amacıyla tedavi başlanması önerilmektedir. Maternal tedavide spiramisin (3x1 gr veya 3x3 milyon ünite) veya primetamin (2x50 mg 2 gün, 1x50 mg idame) + sulfadiazin (1x75 mg/kg yükleme, 2x50 mg/kg idame) + folinik asit (10-20 mg/gün) kullanılabilir. Spiramisin fetüse bulaş riskini yaklaşık %60 oranında azaltır ancak fetüs enfekte ise tedavisinde etkinliği bulunmamaktadır[30]. Gebeliğin 18. haftasından önce tedavi başlanıyorsa, spiramisin tedavisi önerilir, 18. haftadaki amniyosentez sonuçları çıkana kadar bu tedaviye devam edilir. PCR testi pozitif gelmesi ve/veya fetal ultrasonda (USG) patolojik bulgu saptanması durumunda primetamin-sülfodiyazin + folinik asit tedavisine geçilmelidir. Gebeliğin 18. veya daha sonrasında tanı alan gebelerde ise fetüse bulaş riski yüksek olduğundan tedaviye direkt olarak primetamin-sülfodiyazin + folinik asit ile başlanmalıdır. PCR ve USG negatif olarak sonuçlanırsa, tedavi yaklaşımı net de-

ğildir. Tedaviye devam edilecekse daha etkin olduğu için primetamin-sülfodiyazin + folinik asit tercih edilebilir.

KORUNMA

Primer enfeksiyondan korunmak için enfeksiyon kaynaklarına dikkat edilmelidir. Özellikle prevelansın yüksek olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgelere seyahat edecek gebelerin bazı önlemlere dikkat etmesi bulaş riskinin azaltılmasında faydalı olabilir.

Çiğ veya iyi pişirilmemiş etler enfeksiyon için önemli bir kaynaktır. Bu nedenle kesme tahtalarının, bıçakların iyice yıkanması, çiğ etle temas eden yüzeylerin eldivenle temizlenmesi, etlerin 66°C ve üzerinde bir ısıda pişirilmesi, dondurucuda saklanacaksa en az -12°C ve aşağısında saklanması gibi önlemler alınabilir[16, 31].

Çiğ meyve, sebzelerde parazit bulunabileceğinden, sebze ve meyveler iyice yıkanmadan tüketilmemeli, kaynağı bilinmeyen sular içilmemelidir[32-35].

Enfekte kediler hayatları boyunca sadece 3 hafta boyunca ookistleri yaydığından, kedi sahibi olmak ile akut enfeksiyon arası ilişki çok kuvvetli değildir. Taze dışkıdaki ookistler enfeksiyöz formda olmadığı için gebelerin kedi kumunu günlük olarak değiştirmelerinde bir sakınca yoktur[31, 32]

Akut toksoplazmoz sonrası ne kadar bir süre sonra gebe kalılabileceği konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Genellikle akut enfeksiyon sonrası 6 ay kadar beklenmesi önerilmektedir. Ancak 3 aylık bir ertlemenin de yeterli olabileceği şeklinde görüşler bulunmaktadır[16].

KAYNAKÇA

1. Montoya G, L.O., *Toxoplasmosis*. Lancet, 2004. 363: p. 1965–1976.
2. Welton NJ, A.A., *A model of toxoplasmosis incidence in the UK: Evidence synthesis and consistency of evidence*. JRSS-C Applied Statistics 2005. **54**: p. 385.
3. Robert-Gangneux, F. and M.-L. Dardé, *Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis*. Clinical microbiology reviews, 2012. **25**(2): p. 264-296.
4. Montoya JG, R.J., *Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(4): p. 557-566.
5. Torgerson PR, M.P., *The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review*. Bull World Health Organ, 2013.
6. Van kessell KA, E.D. *Toxoplasmosis In Pregnancy*. 2014; Available from: www.glowm.com/section_view/heading/Toxoplasmosis%20in%20Pregnancy/item/187.
7. Montoya JG, B.J., Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: p. 3122-3153
8. Kravetz, J.D. and D.G. Federman, *Toxoplasmosis in pregnancy*. The American Journal of Medicine, 2005. 118(3): p. 212-216.
9. Dubey, J.P. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*, 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press.; 2010. p.313
10. Jones, J.L., et al., *Toxoplasma gondii seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades*. Am J Trop Med Hyg, 2014. **90**(6): p. 1135-9.
11. Mead PS, S.L., Dietz V, et al., *Food-related illness and death in the United States*. Emerg Infect Dis, 1999. **5**: p. 607– 625.

12. Sarıcaoğlu EM, M.K., *Gebelik ve Toksoplazmoz*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2018. **71**(1): p. 17-22.
13. Tenter, A.M., A.R. Heckerth, and L.M. Weiss, *Toxoplasma gondii: from animals to humans*. Int J Parasitol, 2000. **30**(12-13): p. 1217-1258.
14. Rocha-Roa, C., D. Molina, and N. Cardona, *A Perspective on Thiazolidinone Scaffold Development as a New Therapeutic Strategy for Toxoplasmosis*. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2018. 8: p. 360-360.
15. Remington JS, M.R., Desmots G: Toxoplasmosis. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*,. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995: p. 140–267
16. Thiebaut, R., et al., *Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data*. Lancet, 2007. **369**(9556): p. 115-122.
17. Dunn, D., et al., *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling*. Lancet, 1999. **353**(9167): p. 1829-1833.
18. Maldonado, Y.A. and J.S. Read, *Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States*. Pediatrics, 2017. **139**(2).
19. Rico-Torres, C.P., J.A. Vargas-Villavicencio, and D. Correa, *Is Toxoplasma gondii type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016. **35**(7): p. 1079-1088.
20. *Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(6): p. 1510-1525.
21. Gilbert, R.E. and C.S. Peckham, *Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?* J Med Screen, 2002. **9**(3): p. 135-141.
22. *T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi*. 2014.

23. Wallon, M., et al., *Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(9): p. 1223-1231.
24. Wong SY, R.J., *Toxoplasmosis in pregnancy*. Clin Infect Dis, 1994. **18**: p. 853– 862.
25. Gras, L., et al., *Duration of the IgM response in women acquiring Toxoplasma gondii during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies*. Epidemiol Infect, 2004. **132**(3): p. 541-48.
26. Lefevre-Pettazzoni, M., et al., *Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006. **25**(11): p. 687-93.
27. de Oliveira Azevedo, C.T., et al., *Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0149938.
28. Romand S.Wallon M, F.J.e.a., *Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis*. Obstet Gynecol., 2001. **97**(2): p. 296-300.
29. Cortina-Borja, M., et al., *Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study*. PLoS Med, 2010. **7**(10).
30. Mombro M, P.C., Leone A et al, *Congenital toxoplasmosis: 10-year follow-up*. Eur J Pediatr 1995. **154**: p. 635– 639.
31. Cook, A.J., et al., *Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study*. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Bmj, 2000. **321**(7254): p. 142-147.
32. Kapperud, G., et al., *Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(4): p. 405-412.

33. Baril, L., et al., *Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France*. Scand J Infect Dis, 1999. **31**(3): p. 305-309.
34. Bahia-Oliveira, L.M., et al., *Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(1): p. 55-62.
35. Dubey, J.P., *Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis*. Vet Parasitol, 2004. **126**(1-2): p. 57-72.



Bölüm 5

DİSTONİLER

Ülkü Figen DEMİR¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Nöroloji Uzmanı, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul 34245, Türkiye, Gaziosmanpaşa Hastanesi, drfigendemir@gmail.com

1.Giriş

Distoni ilk olarak yaklaşık 100 yıl önce Openheim tarafından tanımlanmıştır (1), Openheim 4 genç vaka serisi üzerinde “dystonia musculorum deformans” terimini kullanarak, bu vakalarda kasların bazı durumlarda hipotonik iken bazı durumlarda, özellikle istemli hareketler sırasında spazmodik pozisyonda olduğunu göstererek ilk defa distoni tanımlamasını yapmıştır. Daha sonra Marsden ve Stanley Fahn tarafından 40 tan fazla distoni türü tanımlanarak gruplandırılmaya çalışılmıştır (2). Günümüzde klinik fenomenoloji iyi tanımlanmış olup, hastalığa neden olan birçok genetik mutasyon tespit edilmişken her geçen yıl tespit edilen bu mutasyonlara yenileri eklenmektedir. Distoninin klinik paterni; devamlı olarak, özellikle istemli kas hareketleri ile tetiklenen, bükücü ve döndürücü nitelikte belirli agonist ve antagonist kas gruplarının eş zamanlı kasılması şeklindedir. Kasılan kas gruplarının tekrarlayıcı nitelikte ve sürekli aynı kas grupları olması karakteristik olup hastalarda ciddi özürülülüğe neden olmaktadır, ayrıca ‘overflow fenomeni’ distoniler için karakteristik başka bir bulgudur, bu olay belirli bir kas grubunun istemli kasılması sırasında uzaktaki başka kas gruplarının distonik kasılması olarak tanımlanmaktadır (3). Tik bozukluklarında da olduğu gibi distoninin de diğer hiperkinetik hareket bozukluklarının ayrımında, baskılanabilmesi önemli bir hususdur, örneğin hasta distonik ekstremitesine dokunmakla, hatta dokunulduğunu hayal etmesi ile bile, distoniyi bir noktaya kadar durdurabilmektedir. Ayrıca Kore ve atetoz gibi bu gruptaki diğer hareket bozukluklarından daha yavaş olması ile de ayrılabilir. Distoni çok şiddetli ve kronik olduğunda kalıcı anormal vücut postürüne de neden olur. Bu hastalık spektrumu hiperkinetik hareket bozuklukları sınıfından olup, tanınmaları zor olduğundan bazen yanlış tanı alabilmektedirler (4). Hastalık bradikineziye neden olduğundan dolayı bazı vakalar yanlışlıkla Parkinson tanısı alabilir, ilginç olarak distonin kendisi gerçekten de Par-

kinson hastalığının seyrinde, özellikle off dönemlerinde, görülebilmektedir. Distoni nadir görülen bir hastalık olup prevelansı ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur, daha önce bildirilen Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülmüş toplum kökenli çalışmalarda hastalık prevalansının 15-732/100000 civarında olduğu rapor edilmiştir (5). Hastalık genel olarak kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmektedir, ayrıca ciddi oranda genetik geçişten de bahsetmek mümkündür, toplam hastaların yaklaşık %20 sinin genetik kökenli olduğu düşünülmektedir. Tipik hastalık kliniği erişkin yaşta ve fokal olarak başlamaktadır. Fokal distoni sendromları içerisinde en sık olarak servikal distoni (%69) daha sonra ise bleferospazm (%17) görülmektedir (6), bununla birlikte diğer fokal distoni formlarının çok daha nadir olarak görüldüğü bildirilmiştir, örneğin bacak distonisi %3-7 oranında görülmekteyken, spazmodik disfoninin %1-3 arasında olduğu tespit edilmiştir (7). Hastalığın tedavisi ise Botulinum toksinin kullanılmaya başlamasından sonra özellikle fokal distonilerde ciddi oranda pozitif değişikliğe uğramıştır, ancak jeneralize distonilerde tedavi daha sıkıntılıdır, bu hastalarda medikal tedaviler ile çoğu zaman istenilen sonuçlar elde edilememektedir, fakat son yıllarda derin beyin stimülasyonunun kullanılmaya başlanması ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (8).

2. Distonilerde etiyoloji ve sınıflandırma

Birçok distoninin etiyolojisi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamıştır. İlk tanımlandığı dönemlerde primer distoni tanısı almış hastalarda yapılan otopsi serilerinde belirgin dejeneratif ya da yapısal değişiklik ortaya konamamıştır, ancak bu çalışmalar minör yapısal defektleri ve diğer minör patolojileri ortaya koymada yetersiz kalmıştır. Daha sonra nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda izole distoni hastalarının beyinlerinde beyin sapı, serebellar korteks, serebral korteks ve bazal

ganglionlar gibi yapılarda nöronal kayıpların olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan sonraki otopsi çalışmalarında ise izole jeneralize distoni olgularının beyin sapında inklüzyon cisimcikleri ile midbrain deki dopaminerjik nöronlarda hücresel genişleme olduğu gösterilmiştir (9). Moleküller, mikroskobik ve makroskopik düzeydeki nörodejeneratif değişikliklere göre distoniler 3 gruba ayrılabilir, buna göre ilk gruptaki dejeneratif seyirli distoniler özellikle genetik geçişli distonilerde rastlanır ve progresif seyirli olup bu vakalarda nöronal kayıpla giden yapısal değişiklikler görülür. İkinci grup statik distonilerdir, bu hastalarda progresif seyir olmayıp hastalık nörogelişimsel anomaliler ve kazanılmış nedenlerden kaynaklanır. Üçüncü gruptaki distonilerde ise nöronal dejenerasyon ve yapısal değişikliklere ilişkin herhangi bir kanıt bulunamaz (10).

2.1. Genetik geçişli distoniler

Bu gruptaki distonilerin genetik geçişi ispatlanmış olup, otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondriyal olarak ayrılmaktadır (11).

2.1.1 Otozomal dominant geçişli distoniler

Bu grup içerisinde bir çok hastalık tanımlanmıştır, bunların başlıcaları tablo1 de özetlenmiştir (12, 13).

Tablo 1: Otozomal dominant geçişli distoniler

| | | | |
|-------|--|--------------------|----------------|
| DYT 1 | Oppenheim distonisi, çocuklukta başlangıç | Torsin A proteini | 9q34 |
| DYT4 | Fısıldayan distoni , spazmodik disfoni ile kombine | Bilinmiyor | TUBB4A |
| DYT5a | Dopa cevaplı distoni, çocuklukta başlangıç | GTP1 | 14Q22,1-2 |
| DYT6 | Mikst tip adolesan başlangıçlı distoni | THAP1 | 8q21-q22 |
| DYT7 | Erişkin başlangıçlı fokal distoni | Bilinmiyor | 18p |
| DYT8 | Paroksizmal nonkineziyenik diskinezi 1 | Miyofibrilogenesis | 2q33-35 |
| DYT9 | Paroksizmal koreatetoz spastisite epizodik ataksi | Bilinmiyor | 1p21-p13.3 |
| DYT10 | Paroksizmal kineziyenik diskinezi | PRRT2 | 16p11.2-q12.1 |
| DYT11 | Miyoklonus distoni | SGCE | 7q21 |
| DYT12 | Hızlı başlangıçlı distoni parkinsonizm | Na/K ATP az | 19q12-q13.2 |
| DYT13 | Çoğunlukla segmental | Bilinmiyor | 1p36.13-p36.32 |
| DYT15 | Myoklonus distoni, çocukluk-geç başlangıç | Bilinmiyor | 18p11 |
| DYT18 | Paroksizmal egzersiz ile ile indüklenen distoni | Glut1 SLC2A1 | 1p31.3-p35 |
| DYT19 | Paroksizmal kineziyenik diskinezi 2 | Bilinmiyor | 16q13-q22.1 |
| DYT20 | Paroksizmal non kineziyenik diskinezi | Bilinmiyor | 2q31 |

2.1.2 Otozomal resesif geçişli distoniler

Otozomal resesif seyirli distonilerin sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu gruptaki distoniye neden olan prototip hastalık Wilson hastalığıdır. Bunun dışında Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon/PKAN (NBIA gen mutasyonu; çocukluk yada ergenlik dönemlerinde görülür ve piramidal bulgular kognitif bozukluk distoniye eşlik eder), Woodhouse-Sakati sendromu (DCAF17 gen mutasyonu olup distoniye birlikte dizartri, sağırılık mental retardasyon, nöbetler ve diyabet ve tiroid disfonksiyonu gibi endokrinolojik bozukluklar görülür), distoniye ek olarak parkinsonizm, kore ve demans eşlik ettiği PLAN sendromu (PLA2G6 mutasyonu) ve juvenil Parkinson hastalığı da (PARK 2 gen mutasyonu) bu gruptan olan diğer hastalıklardır (14).

2.1.3 X' e bağlı geçişli distoniler

Maternal geçişli bu grup distoniler Lubag (DYT3 gen mutasyonu vardır, özellikle oromandibular distoni ile giden segmental yada jeneralize distoni görülebilir, levodopa ya dirençlidir), Lesch Nyhan sendromu ve Mohr-Tranebjaerg sendromundan (distoniye sensorinöral sağırılık, görsel, mental bozukluk, piramidal bulgular ile davranış bozuklukları eşlik eder) oluşmaktadır (15).

2.1.4 Mitokondriyal geçişli distoniler

Leigh sendromu, Leberin heredirler optik nöropatisi, mitokondriyal ensefalomiyopati laktik asidoz strok like epizod(MELAS), miyoklonik epilepsi+çizgili kırmızı kas lifleri (MERRF) ve distoni bu gruptaki başlıca hastalıklardır (16).

2.2 Kazanılmış distoniler

Bu gruptaki distoniler spesifik bir neden bağlı gelişirler, bunların içerisindeki başlıca hastalıklar şunlardır;

a) Perinatal beyin hasarına bağlı gelişen distoniler

Distonik serebral palsi ve gecikmiş başlangıçlı distoniler,

b) Enfeksiyonlara bağlı gelişen distoniler

Santral sinir sisteminin çeşitli enfeksiyonları nedeniyle distonik sendromlar gelişebilmektedir; en sık görülenler, viral ensefalitler, encephalitis lethargica, subakut sklerozan panensefalit, human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu ve tüberküloz ve sifiliz gibi diğer enfeksiyonlardır.

c) İlaçlara bağlı gelişen distoniler

Parkinson hastalığının seyrinde distoniler görülebiliyorken ne yazık ki bu hastalığın tedavisinde kullanılan Levodopa ve dopamin agonistleri de distonilere neden olabilmektedir, ayrıca hipertansiyon tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokerleri ile antikonvulzan ajanlar da distoniye neden olabilen diğer ilaçlardır.

d) Toksik nedenlere bağlı gelişen distoniler

Karbonmonoksit inhalasyonu veya manganez, kobalt, karbon disülfid, siyanür, disülfiram ve 3-nitropropionik asit maruziyeti sonrası distoni gelişebilmektedir. Buradaki mekanizmanın, bazal ganglionlardaki nöronal dejenerasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

e) Distoniye neden olan diğer kazanılmış nedenler

Yukarda bahsedilen nedenlerin dışında distoniye neden olabilen başka birçok durumdan söz etmek mümkündür, bununla ilişkili olarak santral sinir sistemi (SSS) iskemileri, hemoraji, arteriovenöz malformasyonlar, SSS tümörleri, kafa travması, radyoterapi gibi nedenlerden bahsedilebilir, ayrıca SSS'ini tutan immün aracılı hastalıklardan olan akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), otoimmün ve paraneoplastik ensefalopatiler (en çok NMDAR ilişkili ensefalit) gibi durumlar da distoniye neden olabilir. Bu durumların dışında hipoglisemi, hiperglisemik hiperosmolar durum, hipertroidizm, hipoparatiroidizm, üremi gibi sistemik hastalıklar, bazal ganglionlarda hasara neden olarak distoni yapabilmektedirler. Ek olarak psikojen nedenler de distoniye neden olan hatta bazen organik nedenlerden ayırt edilmesi çok güç olabilen klinik durumlardır (17, 18).

3. Distonilerin sınıflandırılması

Distonilerin sınıflandırılması yaş, tutulan ekstremiteler, temporal patern, ve eşlik eden diğer nörolojik bulgulara göre yapılabilir, Distonilerin sınıflandırılması ile ilgili genel görünüm aşağıda gösterilmiştir.

Distonilerin Sınıflandırılması

-Yaşa göre

İnfant (0-2 yaş)

Çocukluk (3-12 yaş)

Adolesan (13-20 yaş)

Erken erişkin (21-40 yaş)

Geç erişkin (40 yaş sonrası)

-Temporal paterne göre

- Persistent patern
- Task(emir) spesifik patern
- Diurnal patern
- Paroksizmal patern

-Eşlik eden diğer hareket bozukluklarına göre

- İzole distoniler
- Miyoklonusun eşlik ettiği distoniler
- Parkinsonizmin eşlik ettiği distoniler
- Ataksinin eşlik ettiği distoniler

-Etkilenen vücut bölgesine göre

- Fokal
- Segmental
- Multifokal
- Jeneralize
- Hemidistoni

3.1. Distonilerin yaşa göre sınıflandırılması

Genel olarak yaşa göre distoniler sınıflandırılırken; doğumdan-2 yaşa kadarki dönemde görülen distoniler infant, 3-12 yaş arasında görülen çocukluk çağı distonisi, 13-20 yaş arasında görülen adolesan tipi distoni, 21-40 yaş arası erken erişkin, 40 yaş üzeri görülen distoni ise geç başlangıçlı erişkin distoni olarak adlandırılır. Yaşa göre yapılan sınıflandırma hastalığın etyolojisine yönelik olarak da önemli bilgiler sağlamaktadır, örneğin yaşamın ilk yılında görülen bir distoni kuvvetle muhtemel olarak genetik geçişli bir distoniye işaret ederken, 2-6 yaşları arasında görülen distoni ise serebral palsi ile daha uyumludur (özellikle motor gelişimsel gecikme de görülüyorsa). 6-14 yaşları arasında görülen distonide ise özellikle dopa yarınlı distoni düşünülürken, 50 yaşından sonra ortaya çıkan distoniler içinse fokal sporadik distoni ön plandadır (19).

3.2. Etkilenen vücut bölgesine göre distonilerin sınıflandırılması

Distonilerin etkilenen vücut bölgesine göre sınıflandırılması özellikle tanı konulması aşamasında önemli katkılar sağlamaktadır, buna örnek olarak, erişkin başlangıçlı fokal distoniler genç başlangıçlı jeneralize distonilerden klinik olarak ciddi farklılıklar göstermektedir. Distonilerin görüldüğü bölgeye göre tedavi yöntemi de değişme eğilimindedir; fokal distonisi olan bir hastada Botulinum toksin enjeksiyonu tercih edilirken, jeneralize distonilerde oral tedaviler ile derin beyin stimülasyonu ön planda tercih edilebilmektedir (20). Distonilerin geliştiği bölgeler genel olarak sıklık sırasına göre şu şekildedir; üst-alt kranial bölgeler, servikal bölge, larinx, gövde ile üst ve alt ekstremitelerdir. Bazı vakalarda tutulan vücut dağılımı zamanla değişmektedir, yani fokal olarak başlayan bir distoni zamanla diğer ekstremitelere yayılabilmektedir, bu durumda hastaların tanısını netleştirmede klinik takip önem arz etmektedir (21).

a) Fokal Distoniler

Sadece tek bir bölgede gelişen distonileri tanımlamaktadır, bu gruptaki tipik hastalıklar; bleferospazm, oromandibular distoni, servikal distoni, laringeal distoni ve yazıcı krampıdır. Her ne kadar servikal distoni (tortikollis) fokal distoniler içerisinde gösterilmişse de bazı vakalarda omuzlarda da distoni gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bleferospazm her iki gözde orbukularis okuli kasının istemsiz olarak kasılması durumunu tarif eder, sıklığı yüzbinde 1.4 ile 13.3 arasında seyreder ve hastalığın ortaya çıkması dördüncü yedinci dekatlar arasında görülür (22). Bu gruptaki hastalar Botox tedavisine çoğunlukla iyi yanıt vermektedir. Oromandibular distoni ise çiğneme ve çene kaslarının istemsiz, tekrarlayan distonik kasılmalarına verilen addır, çenenin kilitlemesine bağlı olarak konuşmada, yemek yemede sorunlar vardır. Bunun tersi olarak

çenenin alt ve yan grup kaslarının tutulumuna bağlı olarak da çene öne ve yana kayar, ağız istemsiz olarak açılır, bazen dil ağız içerisinden dışarıya doğru sarkar. Laringeal distonide ses oluşumunu sağlayan larinks kaslarının distonisi mevcuttur, Hasta konuşmaya başlarken duyulan ses, hastanın konuşmasının devam etmesiyle beraber azalır ve hasta cümleyi boğulmuşçasına kısık bir sesle bitirir. Yazıcı krampî müzisyen distonisi olarak da bilinmektedir, genellikle müzik çalarken yapıldığı gibi sürekli aynı hareketlerin yapılması sırasında ortaya çıkar, bu hareket esnasında gevşemesi gereken kasın kasılması nedeniyle ortaya çıkmaktadır (23).

b) Segmental distoniler

Segmental distoniler iki yada fazla sayıda komşu bölgenin distonisini ifade eder, en tipik örneği bleferospazm ile birlikte çene ve fasiyal kasların birlikte tutulduğu Meighs sendromu olarak adlandırılan durumdur, ayrıca bi-brakial distoni de bu gruptan diğer bir örnektir.

c) Multifokal distoniler

Birbirinden uzak iki veya daha fazla bölgenin birlikte tutulduğu durumlarda multifokal distoniden bahsedilir.

d) Jeneralize distoniler

Gövde ve en az iki ekstremitte birlikte tutulur, bu gruba örnek olarak DYT4 (DYT-TUB4A) gösterilebilir, nadir olarak görülen bu sendrom jeneralize distonilerin tipik bir örneğidir, genelde laringeal kasların tutulumuyla başlarken daha sonra kranial alana ve ekstremitelere yayılım gösterir. DYT23 distoni (DYT-CIZ1) de bu grubun tipik bir örneğidir, tremor ile ilişkili olup genellikle erişkin yaşta başlarken otozomal dominant geçiş gösterir. DYT25 distoni (DYT-CIZ1 gen mutasyonu) jeneralize distoniler içerisinde özellikle erişkin yaşta başlaması ve özellikle servikal ve kranial bölgede görülmesi ile ay-

rılabilir. Bazı fokal distonilerde zamanla belirli oranda jeneralize forma dönüşebilmektedir, bunun en iyi örneği DYT24 distonisi olup bu hastaların yaklaşık %10 luk kısmını zamanla jeneralize forma dönebilmektedir, ayrıca bu distoni tipi en çok baş distonisi şeklinde görülürken çoğu zamanda tremor kliniğe eşlik eder. Benzer şekilde PARK2 parkinsonizm (PARK-parkin), hızlı başlangıçlı distoni parkinsonizm (DYT12, DYTATP1A3), Lubag hastalığı (DYT3, DYT/PARK-TAF1), dopa cevaplı distoni (DYT5a, DYT-GCH1) gibi hastalıklarda da belirli bir süre fokal distoniler görülürken zamanla bir kısım hastalar jeneralize forma evrilmektedir (24)

e) Hemidistoni

Tek bir vücut yarısının distonik etkilenimi anlamına gelir. Genel olarak enfarkt veya enfektif durumlar gibi karşı hemisferi etkileyen edinilmiş bir etyoloji ile ilişkilidir

3.3. Temporal paternlerine göre distonilerin sınıflandırılması

Yukarda da belirtildiği gibi bazı distoni türleri zamanla değişime uğrayabilir, hatta günlük olarak tetikleyen faktörler, hastanın psikolojik durumu gibi dış etkenlerle bile değişiklik gösterebilir. Temporal patern hastaların klinik olarak tanılarının konulmasında çok yardımcı olan bir bulgudur, bu terminoloji her ne kadar daha çok pediatrik nörologlar tarafından kullanılıyor olsa da erişkinler için de aynı kullanım yöntemi geçerlidir. Görev (task) spesifik, aksiyon spesifik ya da spontan distoni türleri, sabit distonilerden ayrılmada kullanılan en tipik temporal patern çeşitleridir, bununla ilişkili olarak paroksizmal patern gösteren distoniler belirli bir pozisyon ya da hareket ile tetiklenen distonilerden ayrımında kullanılan ciddi bir semptomdur. Paroksizmal distonilerde belirli bir tetikleyici farklı durumlarda her zaman distoniye neden olmazken, task spesifik distonilerde te-

tikleyici durum ya da pozisyon her şart altında distoniye neden olur. Distonilerde değişkenlik 4 farklı paternde görülebilir:

1-persistan patern (gün boyunca hep aynı paternde görülür),

2-aksiyon spesifik distoni (belirli hareketler sırasında görülür),

3-diurnal patern (gün içerisinde distoni fluktuasyon gösterir) ve

4-paroksizmal patern (belirli bir tetikleyici tarafından ani başlayıp kendisini sınırlayan ataklarla gider) (25)

3.4. Distoninin eşlik ettiği diğer hareket bozukluklarına göre sınıflandırılması

Distonilere hareket bozukluklarından parkinsonizm, tremor, miyoklonus gibi diğer nörolojik semptomların eşlik edip etmemesine göre de distoniler gruplandırılabilir (26);

a) İzole distoniler

İzole distonide, tremor dışında başka hiçbir nörolojik hareket bozukluğu distoniye eşlik etmez. Bazı vakalar izole distoni olarak başlar ancak daha sonra diğer hareket bozuklukları klinik bulgulara eşlik edebilir, bu durum hastalıkların tanısını koymada gecikmelere neden olabilmektedir, buna örnek olarak PARK2 parkinsonizm, hızlı başlangıçlı parkinsonizm (DYT12, DYT-ATP1A3), Lubag hastalığı (DYT3, DYT/PARK-TAF1), dopa yanıtı distoni (DYT5a, DYT-GCH1), DYT5b ve DYT-TH distonileri gösterilebilir (24, 27). İzole distonilerin en tipik örneği DYT-TOR1A olarak da bilinen DYT1 distonidir, distoni genetiğinde de bahsedildiği gibi bu sendromda ATP-az familyasından olan torsin A proteinini kodlayan TOR1A gen mutasyonu vardır, hemen hemen tüm vakalarda GAG delesyonu tespit edilmektedir. Bu sendrom çoğunlukla bacaklarda başlangıç gösterir ve jeneralize forma döner, tipik

olarak yüz ve boyun klinik olarak etkilenmez. Bu sendromun aksine özellikle boyunda başlangıç gösteren izole distonilere DYT6 (DYT-THAP1) örnek olarak gösterilebilir, bu hastalık segmental olarak da kalabilir, jeneralize forma da dönüşebilir ve özellikle laringeal kasları etkileyerek konuşmayı bozar. DYT24 (DYT-ANO3) ve DYT25 distoni (DYT-GNAL) ler de bu gruptan hastalıklar olup DYT 25 distoni erişkin yaşta başlar ve genellikle vakalarda tremor da görülür, ayrıca boyun ve kranial bölgede semptomatolojiye eklenebilir. DYT24 distonide ise bir trans membran protein olan ‘kalsiyum activitated chloride’ kanallarını kodlayan ANO3 gen mutasyonu vardır, çoğunlukla servikal izole distoni görülürken %10 vakada jeneralizasyon mevcuttur, ek olarak distonik tremor bu hastalıkta tipik bir bulgudur, özellikle kol ve başta görülmektedir (27).

b) Miyoklonusun eşlik ettiği distoniler

‘Miyoklonus-distoni sendromu’ olarak adlandırılan bu hastalıklarda distonik kasılmalara gerçek miyoklonik sıçramalar eşlik etmektedir. Yapılan nörogörüntüleme yöntemlerinde bu hastalarda yapısal dejenerasyona rastlanmamasıyla ‘miyoklonik distoni’ lerden ayrılır, miyoklonik distonilerde ayrıca gerçek miyokloniler görülmezken miyokloniye benzeyen distonik hareketler görülür. Bu grubun tipik örneği ise DYT11 (DYT-SGCE) distonidir. Buradaki miyokloniler aksiyon ile indüklenirken alkole yanıtıdır, genellikle distoniler boyun, gövde ve üst ekstremitelerde görülmektedir. Yazıcı krampı ve servikal distonilerin yaklaşık 2/3 ünde miyokloniler görülmektedir (28).

c) Parkinsonizmin eşlik ettiği distoniler

Çocukluk çağında başlayan vakalarda çoğunlukla distoni dominant klinik görülürken, yaş artışı ile birlikte parkinsonizm daha belirgin hale gelmektedir. Birçok forumunda Dopamin metabolizmasında bozukluk olup, dopamine yanıt çok iyidir. Yapılan genetik analizlerde pri-

mer distoniye neden olan DYT5a (DYT/PARK-GCH1), DYT5b (DYT/PARK-TH) gibi distonilerin bir kısmına sonradan Parkinsonizmin bulgularının da eşlik ettiği gösterilmiştir. Bunların dışında sepiapterin redüktaz eksikliği (DYT/PARK-SPR) vakalarında da distoniye Parkinsonizmin eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu gruptaki sendromların özellikle juvenile başlangıçlı Parkinson hastalığından, özellikle PARK2 (PARK-Parkin), PARK7 (PARK-DJ1) ve PARK6 (PARK-PINK1) dan ayırıcı tanılarının yapılması gerekmektedir.

d) Ataksinin eşlik ettiği distoniler

Birçok otozomal dominant geçişli spinoserebellar ataksi olgusuna zamanla distoni eşlik edebilmektedir. Distonilerin en çok eşlik ettiği spino serebellar ataksi türleri SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 ve SCA17 dir (29, 30).

4. Distonilerde tanıya yardımcı tetkiler

Distonilerin tanısı primer klinik olarak konulmaktadır, ancak hastalıkların sınıflandırılabilmesi ya da etiyo-lojik faktörün belirlenebilmesi için çoğunlukla yardımcı tetkilerden de faydalanılmaktadır. Bu tetkiklerden en çok kullanılanı genetik analizlerdir, hastalığın sınıflandırılmasında da değinildiği gibi birçok distonik sendromun etyolojisinde genetik mutasyonlar mevcuttur ve her geçen gün bu hastalığın genetik kökenleri ve etiyopatogenezi hakkındaki bilgilerimiz artmaktadır. Distonilerin sınıflandırılması kısmında genetik geçişle alakalı detaylı bilgiler verildiğinden burada ayrıca bu hususa değinilmeyecektir. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (KR MRG) sıkça bu hastalarda kullanılan başka bir tetkiktir. Yukarda da bahsedildiği gibi bazı distoni türlerinde bazal ganglionlar, beyin sapı ya da serebellum gibi bölgelerde yapısal değişiklikler görülebilmektedir, örneğin distoni miyoklonusun miyoklonik distonilerden ayırıcı tanısı, KR MRG de yapısal değişikliklerin olmaması ile yapılmaktadır. Bu

duruma ilişkin başka bir örnek hastalık da Kufor–Rakeb (PARK9-ATP13A2) sendromudur, bu hastalıkta beyinde manganez birikimi tespit edilir, benzer şekilde diğer KR MRG de beyinde demir, kalsiyum gibi maddelerin birikimlerinin gösterilmesi ile de tanı konulur (31, 32).

MR dışında tanı ve etiyojiye yardımcı olabilecek diğer metodlar kan ya da idrar gibi vücut sıvılarının biyokimyasal analizidir, örneğin Wilson hastalığında idrar da artmış bakır atılımının gösterilmesi tanıda çok önemlidir, bilindiği gibi Wilson hastalığının kesin tanısı kuru karaciğer doksundaki artmış bakır birikiminin gösterilmesine dayanır. Elektromiyografi (EMG) de distoni hastalarında sıkça kullanılan diğer bir tanısal yöntemdir, bu tetkik ile kas kontraksiyonları ve tremorun tespiti ve doğası hakkında önemli bilgiler elde edilebilir. Genellikle distoni EMG sinde uzamış burstler (200-500 ms), simültane kontraksiyonlar ve kaslarda istem dışı yayılan aktivasyonlar tespit edilir (33, 34).

5. Distonilerde tedavi

Distonilerin tedavisi oldukça zorlu ve komplike bir durumdur, hastalığın tipi tedavi seçiminde çok önemlidir, örneğin daha önce de belirtildiği gibi fokal distonilerin tedavisinde daha çok Botulinum toksini tercih edilmekteyken, jeneralize distonilerin tedavisinde oral tedaviler ya da uygun vakalarda derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi müdahaleler kullanılmaktadır.

5.1. Oral tedaviler

a) Antikolinerjik ilaçlar

Ülkemizde distoni tedavisinde en çok tercih edilen antikolinerjik biperiden dir. Triheksifenidil ise ülkemizde bulunmamasına rağmen üzerinde en fazla çalışma yapılmış moleküldür. Antikolinerjiklerin santral muskarinik

reseptörler üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Çok düşük dozlarla başlanıp yavaş titre edilecek şekilde Biperiden günlük 16 mg'a, Triheksifenidil 40 mg'a kadar kullanılabilir. Yapılmış çalışmalarda jeneralize ve fokal distonilerde kullanılabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmuştur. Bu ilaçların en çok yan etkileri bellek problemleri, sedasyon, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık, kabızlık ve idrar retansiyonudur (35, 36)

b) Levodopa

Bu tedavi özellikle çocukluk çağında parkinsonizm ile ortaya çıkan dopa yanıtı distonide dramatik etki göstermektedir, bu nedenle çocukluk çağında başlayan distonilerde bu ilacın mutlaka denenmesi önerilmektedir, tedavide doz 750 mg/gün e kadar çıkılabilir. Ne yazık ki diğer çoğu distoni türlerinde etkinliği yoktur (37).

c) Benzodiyazepinler

Bu gruptan en çok kullanılan ilaç klonazepam olup 0.5 mg/gün dozunda verilebilir, bu ilaçlar GABA erjik reseptörler üzerinden etki etmektedir, ancak potansiyel bağımlık ve sedasyon yan etkileri nedeniyle tedavide kullanırken dikkat edilmelidir(38).

d) GABA'erjik ilaçlar

Baklofen bu grubun tipik ve en çok kullanılan üyesidir, bu ilaç hem oral olarak, hem de intra-tekal olarak kullanılabilir, bu ajan bazal ganglionlarda presinaptik GABA-B agonisti etki göstererek eksitabilitiyi azaltır. Bu ilacın özellikle çocuk ve adolesan dönemde daha iyi etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (39).

e) Dopamin baskılayıcı ilaçlar

İlginç olarak Dopaminin kendisi distoni tedavisinde kullanılabildiği gibi presinaptik dopamin depolarını boşaltarak dopamini tüketen bir ajan olan Tetrabenazin de distonilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Tetrabenazinin gün-

lük kademeli olarak artırılarak 150 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Bu ilacın en dikkat edilmesi gerek yan etkisi suisidal düşüncelere neden olabilmesidir. Ayrıca klozapin gibi diğer antipsikotik ilaçlarda bazı distoni vakalarında etkili olabilmektedir (40).

f) Antiepileptik ilaçlar

Bu ilaçlar içerisinde fenitoin, valproik asit, topiramet ve levetirasetam için vaka bazında bazı distoni olgularında etkili olduğunu gösteren bildirimler mevcuttur (41).

5.2. Botulinum toksini (BOTOX)

Botox un ilaç olarak kullanılmaya başlanmasından sonra özellikle fokal distonilerin tedavisinde ciddi yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır, hatta öyle ki Botox bleferospazm, servikal distoni gibi birçok distoni tedavisinde ilk tercih tedavi yöntemi haline gelmiştir. Bu toksik molekül Clostridium Botulinum bakterisinden elde edilmektedir. Bu nörotoksin nöromusküler presinaptik bileşkede SNARE proteinlerine bağlanarak bileşkedeki asetil kolin salınımını inhibe eder. Etki süresi 3-6 ay arasında olan ilacın A ve B olmak üzere iki tipi bulunmaktadır, ülkemizde sadece A formu mevcuttur. Yapılmış çalışmalarda bleferospazm ve servikal distonilerde yaklaşık %50-85 vakada etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan enjeksiyonun maksimum etkinliğe ulaşması için doğru dozda ve tam hedefe yapılmış olması gerekmektedir, bu nedenle uygulama sırasında EMG den faydalanılabilir. Bu distoni türlerinin dışında diğer sık kullanıldığı distoni türleri ise: yazıcı krampı, oromandibuler distoni ve laringeal distonidir. Uygun dozda ve tecrübeli ellerde ilacın yan etkisi oldukça azdır ancak, yapılan kasta aşırı kuvvet kaybı ve bazen atrofi, komşu kaslara yayılımı ile etkilenmeyen kaslarda da kuvvet kaybı yapması ve lokal otonomik disfonksiyon (örneğin laringeal distoni uygulama sırasında türkrük sekresyonun azalma) bazı ciddi yan etkileri arasındadır.

Uzun dönem kullanımında bazı vakalarda antikor gelişmesi nedeniyle zamanla etkinliğini yitirebilmekteyken çoğu vakada enjeksiyon tekrarı sayısı arttıkça ilacın etki süresi de uzamaktadır (42-44).

5.3. Derin beyin stimülasyonu

Derin beyin stimülasyonu özellikle primer jeneralize ve bazı segmental distoni vakalarında tercih edilmektedir. Temelde cerrahi olarak Globus pallidus internusa yerleştirilen elektrotlar vasıtası ile bu bazal ganglionun elektriksel olarak uyarılması esasına dayanır. Seçilmiş vakalarda ciddi pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Bu tedavinin kontrendike olduğu durumlar ise şöyledir; psikiyatrik hastalık öyküsü, kognitif bozukluk olması, yutma güçlüğü, tedavi sonrasında cihaz programlama ve bakımı süreçlerine uyum sağlayamayacak hastalardır. Ek olarak cerrahi prosedürle ilgili hemoraji ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (45, 46).

KAYNAKÇA

1. H. O. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordot- ica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurologische Centralblatt* 1911;30:1090-107.
2. Marsden CD. Dystonia: the spectrum of the disease. *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*. 1976;55:351-67.
3. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2001;124(Pt 11):2131-46.
4. Del Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *Journal of neurology*. 2008;255 Suppl 4:32-41.
5. Nutt JG, Muentzer MD, Aronson A, et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1988;3(3):188-94.
6. Schmidt A, Jabusch HC, Altenmüller E, et al. Etiology of musician's dystonia: familial or environmental? *Neurology*. 2009;72(14):1248-54.
7. Wang L, Chen Y, Hu B, et al. Late-onset primary dystonia in Zhejiang province of China: a service-based epidemiological study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2016;37(1):111-6.
8. Lobato-Polo J, Ospina-Delgado D, Orrego-Gonzalez E, et al. Deep Brain Stimulation Surgery for Status Dystonicus: A Single-Center Experience and Literature Review. *World Neurosurg*. 2018;114:e992-e1001.
9. McNaught KS, Kapustin A, Jackson T, et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Annals of neurology*. 2004;56(4):540-7.

10. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;28(7):863-73.
11. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nature genetics*. 2013;45(1):88-92.
12. Jinnah HA, Sun YV. Dystonia genes and their biological pathways. *Neurobiology of disease*. 2019;129:159-68.
13. Gonzalez-Alegre P. Advances in molecular and cell biology of dystonia: Focus on torsinA. *Neurobiology of disease*. 2019;127:233-41.
14. Marecos C, Duarte S, Alonso I, et al. [GNAO1: a new gene to consider on early-onset childhood dystonia]. *Revista de neurologia*. 2018;66(9):321-2.
15. Levy A, Lang AE. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(8):1238-47.
16. Charlesworth G, Plagnol V, Holmstrom KM, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *American journal of human genetics*. 2012;91(6):1041-50.
17. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):5-17.
18. Katus LE, Frucht SJ. An unusual presentation of tyrosine hydroxylase deficiency. *Journal of clinical movement disorders*. 2017;4:18.
19. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Advances in neurology*. 1988;50:1-8.
20. Dietz N, Neimat J. Neuromodulation: Deep Brain Stimulation for Treatment of Dystonia. *Neurosurgery clinics of North America*. 2019;30(2):161-8.
21. Schirinzi T, Sciamanna G, Mercuri NB, et al. Dystonia as a network disorder: a concept in evolution. *Current opinion in neurology*. 2018;31(4):498-503.

22. Steeves TD, Day L, Dykeman J. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2012;27:1789–1796.
23. Conte A, Defazio G, Hallett M, et al. The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nature reviews Neurology*. 2019;15(4):224-33.
24. Dobricic V, Tomic A, Brankovic V, et al. GCH1 mutations are common in Serbian patients with dystonia-parkinsonism: Challenging previously reported prevalence rates of DOPA-responsive dystonia. *Parkinsonism & related disorders*. 2017;45:81-4.
25. Mainka T, Erro R, Rothwell J, et al. Remission in dystonia - Systematic review of the literature and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2019;66:9-15.
26. Fahn S. Classification of movement disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(6):947-57.
27. Stamelou M, Charlesworth G, Cordivari C, et al. The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(7):928-34.
28. Balint B, Bhatia KP. Isolated and combined dystonia syndromes - an update on new genes and their phenotypes. *Eur J Neurol*. 2015;22(4):610-7.
29. Hagenah JM, Zuhlke C, Hellenbroich Y, et al. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(2):217-20.
30. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum*. 2005;4(1):2-6.
31. Amaral LL, Gaddikeri S, Chapman PR, et al. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Clinicoradiological Approach to Diagnosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2015;25(4):539-51.

32. Fung VS, Jinnah HA, Bhatia K, et al. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2013;28(7):889-98.
33. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nature genetics.* 2006;38(10):1184-91.
34. Kostic VS, Petrovic IN. Brain Calcification and Movement Disorders. *Current neurology and neuroscience reports.* 2017;17(1):2.
35. Krishnan S, Pisharady KK, Divya KP, et al. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology India.* 2018;66(Supplement):S90-S101.
36. Batla A, Stamelou M, Bhatia KP. Treatment of focal dystonia. *Current treatment options in neurology.* 2012;14(3):213-29.
37. Calabresi P, Standaert DG. Dystonia and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Is there a connection? *Neurobiology of disease.* 2019;132:104579.
38. Kachi T. [Medical treatment of dystonia]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology.* 2001;41(12):1181-2.
39. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2013;28(7):1001-12.
40. Dean L. Deutetrabenazine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012.
41. Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS spectrums.* 2016;21(S1):13-24.
42. Castela M, Marques RE, Duarte GS, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;12:CD003633.

43. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2017;32(8):1131-8.
44. Hellman A, Torres-Russotto D. Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2015;8(2):82-91.
45. Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, et al. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *Journal of neurosurgery*. 2019;131(2):333-42.
46. Cury RG, Kalia SK, Shah BB, et al. Surgical treatment of dystonia. *Expert review of neurotherapeutics*. 2018;18(6):477-92.



Bölüm 6

MAKSİLLER SİNÜS HASTALIKLARI

Günay YAPICI YAVUZ'

1 Dr. Öğretim Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D., dtgunayyapici@hotmail.com

1.Giriş

Paranasal sinüsler burun boşluğunun etrafında bulunan kemikler içerisine yerleşmiş mukoperiosteum ile kaplı hava ile dolu boşluklardır. Frontal sinüs, sfenoid sinüs, etmoidal sinüs ve maksiller sinüs olarak adlandırılan bu sinüsler aynı isimli kemikler içerisinde yer almaktadır.^{1,2} Çene yüz bölgesinde her biri değişik boyutta dört çift paranasal sinüs bulunmaktadır. Paranasal sinüsler ostium denilen küçük açıklıklar sayesinde nasal kavite ile bağlantılıdır. Bu bağlantı, mukozal kaplamanın devamlılık göstermesini sağladığı için paranazal sinüslerin havalanmasını ve drenajını da sağlar. Paranasal sinüsler orta konk referans alınarak ön ve arka grup sinüsler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Ön grup sinüsleri maksiller sinüsler, frontal sinüsler ve anterior etmoid hücreler oluştururken, arka grup sinüsleri ise sfenoid sinüsler ve posterior etmoid hücreler oluşturmaktadır.^{3,4} Paranasal sinüslerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte; kafatası ve yüz kemiklerinin ağırlığının azaltılması, sesin rezonansının ayarlanması, solunan havanın nemlendirilip ısıtılması, kafaya ve yüze gelen darbelerin absorpsiyonunda, membran nemliliğini korumak için mukus salgılamada, yüzün bünyemesinde, beynin termal izolasyonunun sağlanmasında, olfaktör membran yüzeyinin genişletilmesinde ve iç ve dış atmosferik basıncın ayarlanmasında görev alırlar.^{1,5}

Paranasal sinüslerin gelişimi fetal hayatın 3. ve 4. aylarında, burundaki respiratuar mukozanın fasiyal kemiklerin içine doğru büyümesiyle gelişmeye başlar ve doğum sonrasında kafa tabanı ve dişlerin gelişimiyle devam eder ve birbirinden farklı zamanlarda erişkin halini alırlar.^{1,6,7}

Paranasal sinüslerden maksiller sinüs oral kavite ile olan yakın ilişkisinden dolayı maksiller sinüs anatomisi ve patolojileri maksillofasiyal cerrahi açısından oldukça önemlidir.

2. Maksiller Sinüs Anatomisi

2.1. Maksiller Sinüs Embriyolojisi

Maksiller sinüs fetal hayatta ilk oluşan paranasal sinüstür. Fetal hayatın 3. ayında embriyolojik meatus medianın infundibulum bölgesinde konka nazalis inferior ve konka nazalis medium arasından köken almaktadır.⁸ 10. haftada primitif etmoid infundibulumdan mukoza invajinasyonları ile maksiller sinüsün gelişimi başlar. Bu invajinasyonların birleşmesi ile 11. haftada maksiller sinüs primordiumu tek kavite halini alır.⁹ 12. haftada ise maksiller sinüs üç boyutlu olarak incelenebilir. Doğumdan sonraki 4. ve 5. aylarda posteroanterior kafa grafilerinde, foramen infraorbitalisin medialinde triangular bir yapı şeklinde görülür. Doğumdan sonra 3 yaşına kadar maksiller sinüsün gelişimi hızlı bir şekilde devam eder ve daha sonra 7 yaşına kadar büyüme yavaşlar. 7-12 yaşlar arasında maksiller sinüsün büyümesi tekrar hızlanır.¹⁰ Daimi dişler sürene kadar maksiller sinüste önemli boyutsal değişiklik gözlenmemekle birlikte, 18 yaşında maksimum büyüklüğüne ulaşır. Maksiller sinüs maksimum büyüklüğüne ulaştığında ortalama hacmi 10-15ml'dir. Bu da doğumdaki hacminin yaklaşık iki katı kadardır.¹¹

2.2. Maksiller Sinüs Anatomisi

Maksiller sinüs, 17. yüzyılda İngiliz hekim Nathanael Highmore tarafından ilk kez tanımlanmıştır ve 'Antrum Highmore' (Highmore mağarası) olarak adlandırılmıştır.¹²

Gelişmiş maksiller sinüs 1. küçük azı dışından 3. büyük azı dişine kadar uzanır. Maksiller sinüs, maksiller kemiğin iç kısmının büyük bir kısmını kaplayan, tabanı lateral nazal duvar olan, tepesi ise maksillanın zigomatik prosesine uzanan piramit şeklindeki boşluktur. Bu yapının birçok anatomik yapı ile komşuluğu vardır.^{8,13,14}

Ön duvar: Fossa kanina ve suborbital oluktan oluşan bir yapıdır. Kanin bölgesinde ince kompakt kemikten, periferde ise kalın kompakt kemikten oluşur. Kalın kompakt

kemikten üst ön ve yan dişlerin nörovasküler kanalları geçer. İnce kompakt kemik ‘Caldwell-Luc’ ameliyatının penceresinin açıldığı yerdir. Ön duvarın yüzeyinde ise periost, kas, fasiyal arter ve ven, sinirler ve lenfatik sistem bulunmaktadır.^{8,13}

Arka duvar: Tüber maksillaya komşu oldukça ince ve membranöz bir kemikten oluşmaktadır. Arka duvar, maksiller sinüsü, a. maksillaris interna, sfenopalatin gangliyon, n. trigeminusun dalları ve vejetatif sinirleri içeren pterygopalatin fossadan ayırır.^{8,13}

Üst duvar: Orbita tabanını oluşturmaktadır. İnce lamel kemik yapısındadır ve oldukça kırılğan bir kemiktir. Suborbital oluk nedeni ile bu kırılğanlık daha da artmaktadır. Canalis infraorbitalis üst duvarda yer almaktadır.^{8,13}

İç duvar: Maksiller sinüsü nazal fossadan ayırmaktadır ve ayrıca burun boşluğunun dış duvarıdır. Üzerinde maksiller ostium ve aksesuar ostiumlar bulunur. Maksiller ostium, orta ve alt meatuslar ile komşulukta olup, meatus nasi medius infundibulumuna açılır. Maksiller sinüs yüzey membranı kemiğe sıkıca bağlıdır.^{8,13} Maksiller sinüsün burun boşluğuna drene olmasını sağlayan iç duvardaki deliğe maksiller sinüs ostiumu denir. Bu ostium hemen iç tarafındaki genişleme olan infundibulum’un dibine açılır. Kemik yapıda daha büyük olan bu delik hiatus maksillaris olarak adlandırılır. Ancak canlıda bu yapı dört kemik dokunun bölümleri tarafından kısmen küçültülür. Bu kemik bölümleri: os ethmoidale’nin processus uncinatus’u ve bulla ethmoidalis’i, concha nasalis inferior’un processus maksillaris’i, os palatinum’un lamina perpendicularis’i, processus maksillaris’i ve os lakrimale’nin processus maksillaris’i tarafından daraltılır.¹

Maksiller sinüs tabanı: Sinüs tabanı, köklerden kemik yüzeyi ile ayrılmaktadır. Bu kemiğin kalınlığı sinüsün formuna, büyüklüğüne ve diş köklerinin yapısına bağlıdır. Üst ikinci küçük azı ve birinci ve ikinci büyük azı diş-

lerinin kökleri sinüs tabanı ile çok yakın ilişkide olabilir. Bazen kökler sinüs içerisinde ince bir kortikal kemik veya müköz membran ile ayrılabilir. Sinüs tabanından n. alveolaris superior geçmektedir.¹⁵ Maksiller sinüs tabanı çocuklarda nazal kavite tabanı ile aynı seviyede iken, erişkinlerde nazal kaviteden 5-10 ml daha altta yer alabilir.¹⁶

Maksiller sinüs tavanı: Maksiller sinüs tabanından sıklıkla iki kat daha geniştir ve ortasından ince bir tabaka kemik ile korunan n. infraorbitalis geçer.¹⁶

Maksiller sinüslerin kan damarları ve sinirleri

Maksiller sinüsün arterleri: Maksiller arter, infraorbital arter, palatinal arter, fasiyal arterdir.¹⁷ Maksiller sinüsün venleri: Sfenopalatin ven, fasiyal ven ve pterygoid pleksustur. Maksiller sinüsün innervasyonunu n. maksillarisin nn. posterior superior alveolar dalları, n. infraorbitalisin nn. anterior superior alveolar dalları ve n. nasopalatinus brevesin nn. sinüs maksillarisini sağlamaktadır. Maksiller sinüsün lenf drenajı infraorbital foramen ve ostium yolu ile gerçekleşir.^{13,14}

Maksiller sinüsün histolojisi

Schneiderian membran olarak da bilinen sinüs mukozası, burun boşluğunu döşeyen mukozadan daha basit bir yapıya sahiptir.¹⁸ Schneiderian membranı silialı ve siliasız silindirik hücreler, basal hücreler, salgılama görevi yapan goblet hücreleri ile alt tabakası basal membran ve tunica propria'dan oluşan, 0,45 – 1,40 mm kalınlığında olan bir örtüdür.¹⁹ Sinüs mukozası burun mukozasına göre daha az vaskülarizedir. Silia hücreleri yabancı maddeleri tutup dalga hareketi ile ostiuma taşımaktadır. Sinüs hastalıklarında, siliaların bu hareketi bozulduğu için yabancı maddeler ostiuma taşınmaz.^{18,20,21}

3. Maksiller Sinüs Muayenesi

3.1. Klinik Muayene

Maksiller sinüs patolojilerine tanı konması için hastadan detaylı bir anamnez alınarak bunu klinik ve radyolojik muayene bulguları ile birlikte değerlendirmek gerekir. Klinik muayenede öncelikle inspeksiyonla maksiller sinüs bölgesi dokularının sağlıklı olup olmadığı değerlendirilir. Daha sonra maksiller sinüs için ekstraoral olarak zigomaların üstünden maksillanın yan duvarına ve intraoral olarak da zigomatik çıkıntıdan fossa kanina arasına palpasyon yapılarak ağrı ve hassasiyet bulunup bulunmadığına bakılır. Genelde sinüs enfeksiyonlarında palpasyon ile ağrı bulgusu mevcuttur.²²

Maksiller sinüsler transillüminasyon (aydınlatma) yöntemi ile de muayene edilebilirler. Maksiller sinüs muayenesi için karanlık bir odada güçlü ve parlak bir ışık kaynağı ağız içerisine yerleştirilir. Ve her iki orbita alt kenarındaki kırmızı ışığa bakılır. Maksiller sinüsün dolu olduğu tarafta ışığın görüntüsü olmaz. Hasta tarafta mukoza kalınlaşması, sinüsün sıvı ile dolu olması durumunda ışığın yansımaları azalır.²²

Klinik muayenede burun akıntısını değerlendirmek de önemlidir. Genelde sinüzit hastalarında rinoskopide orta ve üst meatusta cerrahatli akıntı görülür. Diğer bir klinik muayene yöntemi diagnostik irrigasyondur. Sinüs ostiumundan veya ponksiyon yolu ile tedavi amacı ile yapılan irrigasyon ile elde edilen materyal bakteriyolojik yönden incelenebilir.²²

3.2. Radyolojik Muayene

Maksiller sinüs patolojilerinin tanısı için radyolojik inceleme klinik muayenenin tamamlayıcısıdır. Radyolojik muayene amacı ile ilk olarak klasik radyografilerden faydalanılır. Daha detaylı inceleme için Bilgisayarlı To-

mografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Ultrasonografi (USG) gibi ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilir. Maksiller sinüs patolojilerinin tespit edilebilmesi için öncelikle maksiller sinüsün normal anatomik yapısının iyi bilinmesi gerekir.²³

Paranasal sinüslerin değerlendirilmesinde kullanılan radyografi teknikleri:²³

1.Konvansiyonel yöntemler:

İntraoral radyografi: Periapikal radyografiler net görüntü verirler ancak maksiller sinüs ile ilgili sınırlı bilgi verirler.²² Maksiller lateral oklüzal radyografiler maksiller sinüslerin inferior, posterior ve anteromedial duvarları gibi daha fazla kısmını gösterebildikleri için periapikal radyografilere göre sinüs incelemesinde daha yararlıdır.²⁴ Panoramik radyografiler ile maksiller sinüsteki kistik lezyonlar, mukozal kalınlaşma, yabancı cisimler ve maksiller sinüs lezyonları gibi patolojiler değerlendirilebilir.²³ Panoramik filmler, periapikal ve oklüzal radyografilere göre daha detaylı bilgi verir, ancak komşu dokuların süperpozisyonlarından dolayı maksiller sinüs içerisi net bir şekilde incelenemez.²⁴

Paranasal sinüslerin görüntülenmesinde kullanılan düz grafiler, genellikle maksiller sinüs görüntülenmesinde Waters grafisi, frontal sinüs görüntülenmesinde Caldwell grafisi ve sfenoid sinüs görüntülenmesinde ise lateral kafa grafileri ve submentoverteks grafilerdir.²⁵ Düz grafiler ekonomik olması ve kısa zamanda görüntü elde edilebilmesi bakımından avantajlıdır. Ancak üç boyutlu yapıların görüntüleri iki boyutlu olarak elde edilmesi ve çevre dokuların superpoze olması gibi dezavantajları bulunmaktadır.²⁶ Water's grafisi, maksiller sinüslerin görüntülenmesinde kullanılacak en iyi konvansiyonel düz grafi yöntemidir. Bu grafiler maksiller sinüs boşluklarını etkileyen tümör, kist, hava-sıvı seviyesi değişimleri, maksillofasial bölge fraktürlerini incelemek için kullanılabilir.²³

Endoskopik cerrahi yöntemleri ve bilgisayarlı tomografi yöntemlerinin gelişiminden sonra konvansiyonel grafilerin önemi azalmıştır.

2.Anjiyografi:

Anjiyografi görüntüleme yöntemi paranasal sinüslerde nadir görülen vasküler kökenli tümörlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılır. Vasküler kökenli olmayan patolojilerin değerlendirilmesi için uygun değildir.²⁷

3.Ultrasonografi:

Ultrasonografi maksillofasiyal bölgede, boyun ve tükürük bezlerine ait patolojileri değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Yüz kemikleri ve sinüs içerisindeki patolojileri değerlendirmek için kullanılmaz. Orbitaya doğru büyümüş malign lezyonların yumuşak doku sınırlarını göstermede ve hamilelerde ve çocuklarda iyonize radyasyondan korunmak için burundaki herhangi bir lezyon, kırık veya tıkanıklığın incelenmesinde ultrasonografi yardımcı olabilir.²⁸ Sinüslerde diğer radyografik tekniklerle ultrasonografi karşılaştırıldığında ultrasonografinin özgüllük ve duyarlılık açısından yeterli olmaması nedeniyle kullanımı tavsiye edilmemektedir.²⁹

4.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):

MRG yumuşak doku incelemesinde yüksek kalitede görüntülerin elde edilmesini sağlayan noninvaziv, iyonize radyasyon kullanılmayan bir yöntemdir.³⁰ MRG, fungal sinüzit, agresif enfeksiyonlar, malign lezyonların komşu dokulara yayılımı, bazı doğumsal patolojiler, sinüs içi kanamalar ve mukozal ödemi sinüs içi serbest sıvıdan ayırmada kullanılabilir.³¹ Paranasal sinüslerin neoplastik ve invaziv inflamatuvar süreçlerinin değerlendirilmesinde en başarılı yöntem MRG'dir.^{31,32} Ancak özellikle paranasal sinüs ve orbita gibi kemik yapıların görüntülenmesi istendiğinde bilgisayarlı tomografi, MRG' den daha iyi performans gösterir.³²

5. Bilgisayarlı tomografi (BT):

Paranasal sinüs ve nazal kavitenin anatomik yapıları ve varyasyonlarının en iyi değerlendirilebildiği bir görüntüleme sistemidir. Ayrıntılı incelemeye olanak sağladığı için paranasal sinüs hastalıkları özellikle sinüzitin tedavi planlamasında, endoskopik sinüs cerrahisi ve sonrasında sık kullanılmaktadır.³³ BT’de paranasal sinüslerin ve nazal kavitenin değerlendirilmesi amacı ile koronal ve aksiyel kesitler alınır. Daha çok tercih edilen koronal kesitlerde; maksillofasiyal kemikler, paranasal sinüslerin anatomisi ve varyasyonları, çevre yapılarla ilişkisi, osteomeatal ünite, bulla etmoidalis, orta meatus, frontal sinüs ostiumu ve anterior ve posterior etmoid hücreler hakkında detaylı bilgi elde edilir.³⁰

6. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT):

KIBT, maksillofasiyal bölgenin üç boyutlu incelenmesi amacı için kullanılan bir sistemdir. Maksiller sinüs patolojilerinin tespitinde, maksiller sinüs ile dişler arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesinde, paranasal sinüslerin anatomik varyasyonlarının ve patolojik durumlarının belirlenmesinde, osteomeatal kompleksin değerlendirilmesinde KIBT çok önemli yer tutmaktadır. Paranasal sinüslerin incelenmesinde en duyarlı tanı yöntemi olarak BT kabul edilmesine rağmen son yıllarda KIBT teknolojisindeki gelişmeler ve BT’ye göre daha düşük maliyet ve daha düşük radyasyon dozu gibi avantajları sayesinde KIBT’nin bu alanda kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.^{34,35}

4. Maksiller Sinüs Hastalıkları

4.1. Maksiller Sinüslerin Enflamatuvar Hastalıkları

4.1.1. Mukozal Kalınlaşma (Mukozit)

Maksiller sinüs mukozası yaklaşık 1 mm kalınlığındadır. Normal sinüs mukozası radyografilerde izlenemez ancak alerjik veya enfeksiyon nedeni ile mukozada enflamasyon oluşması durumunda mukoza kalınlığı 10-15 katı

kadar kalınlaşabilir. Bu durumda radyografilerde mukozal kalınlaşma görülür. Genellikle asemptomatik olan ve radyolojik muayene sonucu fark edilen bu enflamatuar değişime mukozit denir.²⁴

Mukozal kalınlaşma radyolojik görüntüsü, sinüs tabanını şerit şeklinde takip eden radyoopasite artışı olarak görülür.²⁴ Diş kaynaklı enflamasyonlar ve periodontal hastalıklar, ilgili maksiller sinüs tabanında lokalize mukozite sebep olabilmektedir. Enflamatuar eksuda antrumun kortikal tabanından periosta ve sinüs mukozasına difüzyonu ile mukozit oluşur. Dental enflamasyona bağlı mukozitler tedavi edildikten sonra günler veya haftalar içinde iyileşebilir.²⁴

4.1.2. Mukus Retansiyon Kisti

Sinüs mukozasındaki serömüköz bez kanallarının blokajına bağlı olarak meydana gelmektedir. Patolojik submukozal sekresyon birikimi sonucu dokuda genişleme görülmektedir. Genellikle sinüs tabanına yerleşirler.³⁶

Mukus retansiyon kistleri, maksiller sinüslerde yaygın olarak görülmektedir ve radyolojik çalışmalarda yaklaşık %9 ile %35 oranında görüldüğü belirtilmiştir.³⁷ Mukus retansiyon kistlerinin etyolojisi net değildir. Burun ve sinüs mukozasının enflamasyonları, alerji, travma, periapikal ve periodontal enfeksiyonlar, nem ve sıcaklık kaynaklı olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.³⁸

Mukus retansiyon kistleri genellikte semptom vermezler ve radyografilerde tesadüfen fark edilirler. Maksiller sinüsü tamamen doldurduğunda ostiumdan ekstrüze olabilir ve nazal tıkanıklık veya postnazal akıntı, baş ağrısı, sinüs bölgesinde yüz ağrısına sebep olabilir. Mukus retansiyon kistleri radyografik olarak genellikle iyi sınırlı, düzgün kubbe şeklinde radyopak kitlelerdir. Lezyonun tabanı daha geniştir. Çevre dokulara bir etkisi yoktur ve sinüs tabanının devamlılığı bozulmamıştır. Mukus retansiyon kistleri genellikle tek taraflı görülmektedir. Tek bir

sinüs içerisinde birden fazla retansiyon kisti görülebilir. Çoğunlukla sinüs tabanına yerleşim gösterebilir, lateral duvar veya tavanda yer alabilir ve çeşitli büyüklüklerde görülebilmektedir.³⁷

Mukus retansiyon kistlerini, odontojenik kistler, antral polipler ve bu bölgedeki neoplazmlardan ayırt etmek gerekir. Odontojenik kistler sıklıkla sinüs tabanının yerini değiştirir. Diş kökü ile ilişkili olduklarında lamina duranın bütünlüğü bozulur. Mukus retansiyon kistinde, odontojenik kist ve tümörlerde gözlenen kortikal sınır bulunmaz.²⁴ Antral polipler radyolojik olarak birden çok görülmeleri ile retansiyon kistinden ayrılırlar ve kalınlaşmış mukoza ile birlikte seyredir.³⁷ Neoplazmlarda mukus retansiyon kisti ile karışabilmektedir. Eğer neoplazmlar benign ve sinüs dışından köken alıyorsa odontojenik kistlere benzer olarak sinüs boşluğundan radyopak sınır ile ayrılırlar. Malign neoplazmlar ise sinüs içinden ya da alveolar kemikten köken alsalar da sinüs tabanında harabiyete neden olurlar.²⁴

4.1.3. Antral polipler

Kronik enflame sinüsün kalınlaşmış müköz membranında oluşan düzensiz katlantılara polip denir. Polipler maksiller sinüs içinde bir yerde veya sinüs boyunca birçok yerde görülebilir.²⁴ Radyolojik olarak düzgün sınırlı, yuvarlak yapıda ve yumuşak doku densitesine sahip kitleler olarak görüntü verirler. Antral polipler, mukus retansiyon kistlerinden kalınlaşmış sinüs mukozası ile ayırt edilir. Çünkü antral poliplerin en belirgin özellikleri mukozal kalınlaşmaların varlığıdır. Mukus retansiyon kistlerinde ise müköz membran genellikle fark edilmez. Eğer bir sinüste birden çok retansiyon kisti mevcut ise antral polip olma olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.³⁹

4.1.4 Periostit

Diş kaynaklı enflamatuar lezyonlarda oluşan iltihabi eksuda sinüs tabanı korteksinden diffüze olabilir. Bu du-

rum maksiller sinüs tabanındaki korteksin periostal örtüsünü kaldırarak ilgili dış apeksindeki periostun yeni kemik yapımını stimüle edebilir. Yeni kemik enflamatuvar lezyon bölgesinde lokalize olur. Radyografilerde oluşan yeni kemik bir veya daha fazla ince çizgi şeklinde veya tek kalın çizgi şeklinde görülür.²⁴

4.1.5. Maksiller Sinüzit

Maksiller sinüzit, sinüs mukozasının yaygın enflamasyonudur.³⁶ Genellikle soğuk algınlığı veya influenza sonrası görülür. Kronik enflamatuvar hastalıklar, allerji veya dental enflamasyonlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir.³⁷ Sinüs ve burun mukozası histopatolojik olarak devamlılık gösterir. Bu nedenle sinüzit ya rinit ile beraber gözlenir ya da riniti takiben ortaya çıkar. Bu durumdan dolayı sinüzit, rinosinüzit olarak da adlandırılır.⁴⁰ Maksiller sinüzitler semptomların uzunluğuna göre akut ve kronik sinüzit olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.⁴¹

Akut Maksiller Sinüzit:

Akut sinüzit paranasal sinüslerden ve nazal mukozadan en az birinin mukozasının otuz günden daha kısa süren enfeksiyonudur. Sıklıkla burun akıntısı, halitozis ve öksürük gibi semptomlar 7-10 gün içerisinde görülür.⁴² Akut bakteriyel sinüzit klinik olarak teşhis edilir. Klinik semptomların zor teşhis edilmesinden dolayı vakaların %3.7 ile %11 'inde intrakraniyal komplikasyon gelişir.⁴³ Radyolojik olarak total opasifikasyon, hava-sıvı seviyesi ve mukozal kalınlaşma görülür.⁴⁴ Akut sinüzit iyileşmesi radyograflarda radyolüsensinin zamanla artması ile olur. Bu durumda ilk önce sinüs içerisinde küçük radyolüsent alan izlenir, daha sonra kalınlaşan sinüs mukozası büzülür ve tekrar sinüs duvarını takip eder. Zamanla sinüs mukozası radyografilerde izlenemez ve sinüs normale döner.⁴⁵

Kronik Maksiller Sinüzit

12 haftadan daha uzun süren sinüs enfeksiyonları kronik sinüzit olarak tanımlanır. Kronik sinüzit oluşumunda bakteriyel enfeksiyonlar, viral ve fungal patojenler, sigara kullanımı, hava kirliliği, genetik faktörler, immün yetmezlik ve nazal septum deviasyonu, konka büllöza gibi mukus akışını engelleyen anatomik bozukluklar rol oynayabilir.^{24,45} Kronik sinüzite burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, halitozis ve baş ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilmektedir.⁴⁷ Kronik sinüzitte radyolojik olarak sinüs mukozasında kalınlaşma, ödem ve sekresyona bağlı düzensiz yumuşak doku görüntüsü ve distrofik kalsifikasyonlar görülür.³⁹ Kronik sinüzitte enflamasyon kemik yapımını indükleyebilir ve antrumun kemik sınırlarında skleroz izlenebilir.²⁴

4.1.6. Mukosel

Mukosel, ostium tıkanması sonucu ortaya çıkan ekspansiyon ve destrüksiyona sebep olan lezyondur. Geçirilmiş sinüs cerrahisinin, fasiyal travmanın ve kronik sinüzitin mukosel oluşumuna zemin hazırladığı belirtilmiştir.⁴⁷ Maksiller sinüste mukus sekresyonu biriktiginde sinüs duvarında incelmeye ve destrüksiyona sebep olabilmektedir.²⁴

20-60 yaş aralığında ve her iki cinsiyette de görülebilir. Genellikle asemptomatiktir. Enfekte olduğunda veya mukosel superior alveoler sinire baskı uyguladığı zaman ağrıya sebep olabilmektedir. Klinik olarak hasta ilk olarak yanakta dolgunluk hissinden şikayet eder. Mukosel inferiora doğru büyür ise posterior dişlerde mobilite, yer değişikliği ve kök rezorpsiyona sebep olabilir. Sinüs medial duvarına doğru büyüme gösterir ise nazal lateral duvar zarar görebilir buna bağlı olarak burun tıkanıklığı görülebilir. Orbitaya doğru genişler ise diplopi veya proptozise sebep olabilir.^{24,39,48}

Maksiller sinüs mukoselini, kist veya neoplazmdan ayırt etmek zor olsa da ostium tıkanıklığı mevcut ise mu-

kosel olma ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmelidir.²⁴

4.2. Antrolit

Paranasal sinüslerin içerisinde oluşan taşlara antrolit denmektedir. Ekstresek veya intrensek nedenler ile oluşan bir yapı etrafında kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat ve magnezyum gibi mineral tuzlarının çökmesi ile oluşur.²⁴ Küçük boyuttaki antrolitler genellikle asemptomatiktir ve radyografilerde tesadüfen fark edilirler. Büyüme görülürse sinüzit ile ilişkili fasiyal ağrı, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi semptomlar eşlik edebilir.³⁷ Radyografik görüntüsü zor fark edilen radyoopasiteden, çok yoğun radyoopasiteye kadar çeşitli yoğunlukta olabilir.²⁴

4.3. Maksiller Sinüsün Fungal Enfeksiyonları

Paranasal sinüslerde birçok fungal enfeksiyon görülebilmektedir. Bunlar aspergillozis, mukormikozis, kandidiyazis, histoplazmosis, kriptokokosis, kokkidioidomikozis, Güney Amerika blastomikozu, rinosporidiyoz ve miyosferüloz gibi hastalıklardır.³⁷

Çenelerin boşluklarında görülen aspergillozis, tedavi görmemiş bir diş pulpasının gangrenöz enflamasyonundan kaynaklanabileceği gibi üst çenede yer alan ve kökleri sinüslere açılan dişlere uygulanan endodontik tedaviler ve implant yerleştirilmesi sonrasında da maksiller sinüste ortaya çıkabilmektedir. Genellikle burundan gelen periyodik pürülan akıntı, kötü koku, tipik olmayan baş ağrısı ve dişlerde ağrı şikayetleri izlenmektedir.⁴⁹ Aspergillozis BT görüntülerinde yüksek densiteli opak materyal olarak görülür.³⁷

4.4. Odontojenik kistler

Odontojenik kistler maksiller sinüse uzanan ekstresek lezyonlar arasında en çok görülen patolojilerdir. Maksiller sinüste en sık karşılaşılan kistler: radiküler kist, dentigeröz kist ve keratokisttir. Kistler kortikal sınırlıdır

ve hava dolu sinüs kavitesine göre homojen radyoopak görülür. Büyük boyuttaki kistler gömülü 3. molar dişin orbita tabanına doğru yer değiştirmesine sebep olabilir.²⁴

Maksiller sinüs ile ilişkili odontojenik kistlerin mukus retansiyon kistlerinden ayırımı, odontojenik kistlerde kortikal sınır izlenebilirken, mukus retansiyon kistlerinde kortikal sınır bulunmaması ile yapılabilmektedir. Odontojenik kistler çok büyük boyutlara ulaştıklarında maksiller sinüs boşluğunu tamamen doldurabilir. Tüm sinüsü kaplayan bir kist genellikle sinüs medial duvarında ekspansiyona neden olur.²⁴

4.5. Maksiller sinüsün bening odontojenik neoplazmaları

4.5.1. Odontojenik tümörler

Benign odontojenik tümörler genellikle fasiyal deformite, nazal tıkanıklık, dişlerde mobilite ya da yer değiştirmeye neden olabilir. Odontojenik tümörler, radyolojik olarak uniloküler veya multiloküler görüntüye sahiptirler ve ince bir kortikal sınır ile sinüse doğru uzanabilirler. Agresif yapıdaki tümörlerde bazı bölgelerde kortikal sınır izlenmeyebilir. Odontojenik tümörler de odontojenik kistler gibi büyük boyutlara ulaştıklarında maksiller sinüs boşluğunu doldurabilir ve sinüs içerisinde kalan hava tümörün üzerinde bir eyer şeklinde izlenebilir. Tümörler sinüs kemik sınırlarının incelmesine sebep olabilir.⁵⁰

4.5.2. Papilloma

Epitelyal papillom, solunum epitelinin köken alan nazal kavite ve paranasal sinüslerin nadir görülen patolojileridir. Genellikle maksiller ve etmoid sinüslerde görülür. Tek taraflı burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ağrı ve burun kanaması gibi semptomlar verebilir. Papillom benign bir tümör olmasına rağmen %10 oranında malignleşme eğilimindedir.⁵⁰

Radyolojik olarak spesifik bir bulgusu yoktur. Radyografilerde yumuşak doku yoğunluğunda homojen radyopak bir kitle olarak izlenir. Çevre sert dokularda basınç sonrası erozyon görülebilir.⁵⁰

4.5.3. Osteoma

Osteomalar paranasal sinüslerde en sık görülen mezenşimal kökenli neoplazmlardır. 2., 3. ve 4. dekadlarda ve erkeklerde daha fazla görülür. Etmoid ve frontal sinüslerde daha fazla görülmesine rağmen, maksiller sinüste de izlenebilir.⁵⁰ Klinik olarak yavaş büyürler ve asemptomatiklerdir. Çoğunlukla radyografilerde tesadüfen fark edilirler. Büyük boyutlara ulaştıklarında sinüs ostium tıkanıklığı, erozyon, deformite, orbita tutulumu ve kraniuma ilerlemesi sonucu semptomatik hale gelebilir. Maksiller sinüsteki genişleme burna doğru ilerleyebilir ve nazal tıkanıklık veya ilgili tarafta burun çevresinde şişlik görülebilir. Yanak veya sert damağa doğru ilerlerse bu bölgelerde şişliğe sebep olur. Orbitaya ilerler ise de proptozis görülür. Radyografik olarak homojen oldukça radyopak, lobüllü veya dairesel keskin sınırlıdır.²⁴

4.5.4. Benign periferal sinir kılıfı tümörleri

Periferal sinir kılıfı tümörlerinin benign tipleri schwannoma ve nörofibromadır. Bu tümörlerden özellikle schwannoma kemikte erozyona sebep olduğundan malign lezyonlar ile karıştırılabilir.⁵¹

4.6. Maksiller sinüslerin malign neoplazmları

Paranasal sinüslerin malign neoplazmları tüm vücutta görülen malign tümörlerin %1'ini oluşturmaktadır. Paranasal sinüs neoplazmları ileri safhada teşhis edildikleri için genellikle prognozu kötüdür. Bulguları maksiller sinüzit tarafından maskelenebilir. Malign maksiller sinüs neoplazmları fasiyal ağrı, şişlik, nazal tıkanıklık veya oral kavitede lezyonlara neden olabilir. Semptomlar orta-

ya çıkmadan önce tümör tüm sinüsü doldurup daha sonra kemikte yıkım yapabilir. Özellikle 40 yaş üstü bireylerde görülen açıklanamayan maksiller sinüs radyoopasitesi malignite açısından değerlendirilmelidir.²⁴

4.6.1. Skuamöz hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinomlar paranasal sinüslerde en sık karşılaşılan malign neoplazmlardır. Genellikle sinüs duvarını döşeyen epitelin metaplazisinden köken alır. 25-89 gibi geniş bir yaş aralığında görülse de ortalama görülme yaşı 60'dır ve erkeklerde daha fazla görülür. Semptomlar teşhis konulmadan yaklaşık beş ay önce başlayabilir. Genellikle ilk olarak maksiller sinüsün medial duvarı etkilenir. Buna bağlı olarak burun tıkanıklığı, ağrı, kanama, akıntı gibi nazal semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomlar önemsiz olarak algılandığında teşhis gecikir. Maksiller sinüs tabanındaki neoplazmlar açıklanamayan ağrı, diş hassasiyeti, lamina durada düzensiz genişlemeler, dişlerde mobilite, dişlerin etrafındaki alveol kemikte yıkım, alveolar kemik ve sert damakta şişlik, uyumunu kaybeden protezler gibi oral bölgede semptomlar verebilir. Lezyonlar sinüs tabanını rezorbe ederek oral kaviteye penetre olabilir. Maksiller sinüs lateral duvarına penetre olduğunda bukkal şişlik görülebilir. Maksiller dişlerde hiperestezi ve ağrıya sebep olabilir. Maksiller sinüs tavanı ve orbita tabanı etkilendiğinde diplopi, ağrı, hiperestezi ve anestezi görülebilir. Maksiller sinüs posterior duvarına penetre olduğunda çiğneme kaslarına invaze olur ve ağrılı trismus, kulak tıkanıklığına neden olan östaki borusu tıkanıklığı, beşinci kraniyal sinirin ikinci ve üçüncü dallarının tutulumu sonrası ağrı ve hiperestezi görülebilir.²⁴ Karsinomlar maksiller sinüste daha çok görülmektedir. Radyografik görüntüleri spesifik değildir. Sinüste yumuşak doku radyoopasitesi şeklinde görüntü verir. Erken dönemde ortaya çıkan radyoopasite sinüzit veya polipe benzerdir. Konvansiyonel radyografilerde kemik yıkımına eşlik eden radyoopasite izleniyorsa malignite açısından

değerlendirmek için ileri görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekir.²⁴

4.6.2. Paranasal sinüslerin diğer malign neoplazmları

Paranasal sinüslerde adenokarsinomlar, tükürük bezi kökenli karsinomlar, yumuşak ve sert doku karsinomları, melanom ve lenfomalar gibi malign neoplazmlar da görülebilmektedir.²⁴

Paranasal sinüslerde metastatik malignitenin kökenleri en sık böbrekler, akciğerler, ürogenital bölge, memeler, gastrointestinal sistem ve tiroiddir.⁵²

4.7. Kemik displazileri

Fibröz displazi

Fibröz displazi paranasal sinüslerin yakınında görülebilir ve sinüsü etkilerse sinüs sınırlarını değiştirerek sinüs boyutunun azalmasına neden olur. Fasiyal asimetri, nazal tıkanıklık, proptozis, pitüiter bezlerin baskılanması, kranial sinir tutulumu ve sinüs obliterasyonu görülebilir.²⁴

4.8. Granülomatöz hastalıklar

Maksiller sinüste granülomatöz hastalıklardan Wegener Granüloatozisi, tüberküloz ve sarkoidozis görülebilir.

Wegener Granüloatozisi: Nekrotizan granülomatöz damar iltihabı şeklinde ortaya çıkar. Sınırlı ve yaygın formu bulunmaktadır. Sebebi bilinmemektedir. Hastalık daha çok 40 yaş civarında görülmekle birlikte çocuklarda da görülebilmektedir. Hastalık sıklıkla burun boşluğu ve paranasal sinüslerde başlar, göze, kafa içine, alt solunum yolu ve akciğerlere yayılır. Tedaviye cevap vermeyen hastalar 6 ay içinde üremiden dolayı kaybedilir. Hastalığın prognozu iyi değildir. Radyografilerde sinüs içinde yoğunluk artışı ve sklerotik sınırlar izlenir.²²

4.9. Oroantral açıklık

Oroantral açıklık, ağız kavitesi ile sinüs boşluğu arasında meydana gelen normal olmayan geçiş veya patolojik bağlantılardır. Maksiller sinüs ile oral kavite arasındaki bu bağlantı erken dönemde oroantral açıklık olarak tanımlanırken, kronik durumlarda oroantral fistül olarak tanımlanır. Oroantral açıklık oluşmasında primer neden maksilada posterior diş çekimleridir. Bunun dışında bu bölgede görülen dentoalveoler enfeksiyonlar, kist ve tümör tedavileri, Caldwell-Luc operasyonları, travma, implant cerrahisi gibi durumlar da oroantral açıklığa sebep olabilmektedir.⁵³

KAYNAKÇA

1. Şakul U, Bilecenoğlu B. Baş ve Boynun Klinik Bölgesel Anatomisi. 1. Baskı. Ankara, Özkan Matbacılık 2009.
2. Kaytaç A. Sinüzitlerde fizyopatoloji, klinik tablolar ve tanı yöntemleri. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Solunum Yolu Enfeksiyonları Sempozyumu İstanbul. 2000: 73-103.
3. Sümbüllü MA. Maksiller Sinüs Enflamatuvar Hastalıklarında Volumetrik Dental Tomografinin Tanı Değeri ve Bulguların Waters Pozisyonunda Çekilen Paranasal Sinüs Radyogramı ile Karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
4. Balcıoğlu HA. Paranasal Sinüslerin Görüntülenmesine Dair Klinik Anatomisinin Özet Bir Değerlendirmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics 2017; 3(3): 137-148.
5. Aksoy S, Orhan K. Paranasal Sinüs Hacimlerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics, 2017; 3(3): 184-188.
6. Eggesbø H. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. European radiology 2006; 16(4): 872-888.
7. Sivaslı E, Şirikçi A, Bayazıt Y, Gümüşburun E, Erbagcı H, Bayram M, Kanlıkama M. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. Surgical and Radiologic Anatomy 2002; 24(6): 399-404.
8. Chavannaz M. Maksillary sinus: Anatomy, physiology, surgery and bone grafting related to implantology eleven years of surgical experience (1979-1990). J Oral Implantol 1990;16(3):199-209.
9. Asaumi R, Sato I, Miwa Y, Imura K, Sunohara M, Kawai T, Yosue T. Understanding the formation of maxillary sinus in Japanese human foetuses using cone beam CT. Surgical and Radiologic Anatomy 2010; 32(8): 745-751.

10. Macit İ. Greft Materyali Kullanmadan Yapılan Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltilmesinde, Otojen Kan Enjeksiyonu ve Yeni Nesil Trombosit Konsantrasyonunun (G-TZF) Kullanımının Sinüs Tabanında Yeni Kemik Oluşumuna Etkisinin İncelenmesi. Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017.
11. Wallace SS, Tarnow DP, Froum SJ, Cho SC, Zadeh HH, Stoupel J, Del Fabbro M, Testori T. Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 3: 161-171.
12. Güven O, Kaymak TE. İmplantolojide maksiller sinüsün önemi ve sinüs lifting işlemleri. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci-Special Topics* 2010; 1: 31-39.
13. Van Den Bergh JPA, Ten Bruggenkate CM, Disch FJM ve Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Imp Res* 2000; 11: 256-265.
14. Danesh-Sani SA, Loomer PM, Wallace SS. A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications', *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2016; 54: 724-30.
15. Biriken Sipahi D. Maksiller Sinüs Hacminin ve Septum Morfolojisinin Angle Sınıf I,II ve III İskeletsel İlişkiye Sahip Bireylerde Üç Boyutlu Olarak Değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
16. Snow JB, Ballenger JJ. *Otorhinolaryngology: Head and neck surgery*. 15th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 1-25.
17. Carrao V, DeMatteis I. Maxillary Sinus Bone Augmentation Techniques. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2015; 27 (2): 245-253.
18. Aksoy U, Orhan K. Association between odontogenic conditions and maxillary sinus mucosal thickening: a retrospective CBCT study. *Clinical Oral Investigations* 2019; 23: 123-131.
19. Chen S, Buser D, Wismeijer. *ITI Treatment Guide Vol. Sinus Floor Elevation: Proccedures* (Quintessence Publishing) 2011.
20. Mutlu MN. Sinüs tabanı yükseltilmesinde dondurulmuş kurutulmuş allojenik kemik greftinin kullanılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1995.

21. Büyükakyüz N, Öztürk M. Maksiller Sinüs Enfeksiyonları ve Tedavi Yöntemleri. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2011; 45(1): 43-48.
22. Türker M. Maksiller Sinüs Hastalıkları, Tanı ve Tedavisi. 14. Bölüm. 381-406.
23. Harorlu E. Ağız, Diş ve Çene Radyoloji. 1. Cilt, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2014.
24. Ruprecht A, Lam EWN. Paranasal Sinus Diseases. In: White SC ve Pharoah MJ, editors. Oral Radiology Principles and Interpretation. 7th Ed., St. Louis, Mosby. 2014; 472-489.
25. Aygun N, Zinreich SJ. Radiology of the nasal cavity and paranasal sinuses, Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Part Sinus, Rhinology and Allergy/Immunology, Chapter 44. 2010: 662-681.
26. Koçak N. Maksiller Sinüsün Radyolojik Tanı Yöntemlerinin Ve Anatomik Limitasyonlarının Tedavi Planlamasında Rolü. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg 2019; 29(4): 676-682.
27. Harnsberger HR, Babbel RW, Davis WL. The major obstructive inflammatory patterns of the sinonasal region seen on screening sinus computed tomography. Seminars in Ultrasound CT and MR 1991; 12(6): 541-560.
28. Jecker P. Diagnostic use of ultrasound for examination of the nose and the paranasal sinuses. Ultraschall in der Medizin 2005; 26: 501-506.
29. McAlister WH, Parker BR, Kushner DC, Babcock DS, Cohen HL, Gelfand MJ, Hernandez RJ, Royal SA, Slovis TL, Smith WL, Strain JD, Strife JL, Kanda MB, Myer E, Decter RM, Moreland MS. Sinusitis in the pediatric population. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000; 215 Suppl: 811-818.
30. Maroldi R, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. Paranasal sinus imaging. Eur J Radiol 2008; 66: 372-386.
31. Mancuso AA, Hanafee WN. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Head and Neck, 2nd ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1995: 1-42.

32. Sievers KW, Greess H, Baum U, Dobritz M, Lenz M. Paranasal sinuses and nasopharynx CT and MRI. *European Journal of Radiology* 2000; 33: 185-202.
33. Anzai Y, Yueh B. Imaging evaluation of sinusitis: diagnostic performance and impact on health outcome. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13: 251-263.
34. Çolakoğlu G. Sagittal Yönde Farklı Maksiller Konuma Sahip Bireylerde Maksiller Sinüs Hacimlerinin Dental Volumetrik Tomografi Kullanılarak Morfometrik Olarak Karşılaştırılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
35. Yalçın ED, Aksoy S. Relationship Between the Posterior Superior Alveolar Artery and Maxillary Sinus Pathology:A Cone-Beam Computed Tomography Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; 77(12): 2494-2502.
36. Stuart C, White MJ. *Oral Radiology Principles and Interpretation*. 7 ed. 2014.
37. Som PM, Brandwein MS. Sinonasal cavities: inflammatory diseases. In: Som PM, Curtin HD, editors. *Head and neck imaging*. 4th Ed., Mosby, St. Louis. 2003; 193-259.
38. Deniz Y. Maksiller Sinüs Hastalıkları ile Dental Patolojiler Arasındaki İlişkinin Dental Volumetrik Tomografi ile Değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
39. Larheim TA, Westesson PL. *Maxillofacial imaging*. Springer, India. 2006; 267-295.
40. Erkan M, Somdaş M. Rinosinüzit Komplikasyonları. *Van Tıp Dergisi* 2000; 7: 75-79.
41. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. 2012; 50(1):1-12.
42. Scheid DC, Hamm RM. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part I. Evaluation. *American Family Physician* 2004; 70(9): 1685-1692.
43. Vazquez E, Creixell S, Carreno JC, Castellote A, Figueras C, Pumarola F, Poch JM, Lucaya J. Complicated Acute

- Pediatric Bacterial Sinusitis: Imaging Updated Approach. *Curr Probl Diagn Radiol* 2004; 33(3): 127-145.
44. Okuyemi KS, Tsue TT. Radiologic imaging in the management of sinusitis. *Am Fam Physician* 2002; 66(10): 1882-1886.
 45. Som PM, Lawson W, Fatterparker GM, Zinreich SJ. Embryology, Anatomy, Physiology and Imaging of the Sinusal Cavities. In: Som PM ve Curtin HD, editors. *Head and Neck Imaging*. Çin: Mosby Elsevier. 2011a; 99-141.
 46. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 1997; 117: 1-7.
 47. Dhepnorrarat RC, Subramaniam S, Sethi DS. Endoscopic surgery for fronto-ethmoidal mucoceles: a 15-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 147: 345-350.
 48. Barrow EM, DelGaudio JM. In-office drainage of sinus mucoceles: An alternative to operating-room drainage. *The Laryngoscope* 2015; 125(5): 1043-1047.
 49. Yıldırım B, Shuibat AM. Sol Maksiller Sinüste İzole Aspergillus Enfeksiyonu: Olgu Bildirimi. *Acta Odontol Turc* 2014; 31(2): 99-101.
 50. Som PM, Brandwein-Gensler MS, Kassel EE, Genden EM. Tumors and Tumor-Like Conditions of the Sinonasal Cavities. In: Som PM ve Curtin HD, editors. *Head and Neck Imaging*. Çin: Mosby Elsevier. 2011b; 363.
 51. Sheikh HY, Chakravarthy RP, Slevin NJ, Sykes AJ, Banerjee SS. Benign schwannoma in paranasal sinuses: a clinicopathological study of five cases, emphasising diagnostic difficulties. *The Journal of Laryngology and Otolology* 2008; 122(6): 598-602.
 52. Chang MH, Kuo YJ, Ho CY, Kuan EC, Lan MY. Metastatic Tumors of the Sinonasal Cavity: A 15-Year Review of 17 Cases. *J Clin Med* 2019; 8(4): 539.
 53. Bereket C, Şener İ, Ozkan E, Kaynar M, Şenel E. Surgical treatment of acut and chronic oroantral communications: a clinical study of 33 Cases. *Cumhuriyet Dent J* 2013; 16(1): 40-49.



Bölüm 7

MİYOPİ VE PROGRESYONUNUN KONTROLÜ

Emine ÇİLOĞLU¹

¹ Uzman Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yeni doğan canlıların çoğu hipermetroptur. 6-8 yaşlarına kadar gözün aksiyel uzunluğu 17 mm'den 23 mm'ye çıkar. Fotoreseptörler böylece korneadan uzağa, odak düzlemine doğru yaklaşır ve sonunda, gözün uyum yapmadan uzağı görmesi yani emetropizasyon sağlamış olur. Miyopi, kornea veya lensin kırıcılığının fazla olması veya göz küresinin normalden daha uzun olması nedeniyle oluşur. Bu, uzak nesnelerin miyop olmayan bireylerde olduğu gibi retinanın üzerinde değil de retinanın önünde odaklanmasına neden olur.

Genellikle, sferik eşdeğerliği -0.5 diyoptriden az olanlar miyopik olarak, sferik eşdeğerliği -6.0 D den daha az ve aksiyel uzunluğu 26 mm'den fazla olanlar ise yüksek miyopi olarak değerlendirilir.(1) Gözlük, kontakt lens, refraktif cerrahi ile retina üzerine odaklanma sağlanabilmesine rağmen, göz küresinin şekli anormal olarak kalmaya devam eder. Sürekli olarak miyopinin ilerlemesi glokom, retina dekolmanı, koryoretinal atrofi, katarakt, koroidal neovaskülarizasyon ve optik nöropati riskini artırarak sklera, koroid ve retinanın ciddi deformasyonuna neden olabilir. (2,3) Retina dekolmanının yıllık insidansı 4.74 diyoptriden az miyopisi olanlarda %0.015 iken, 6 diyoptri ve üzeri miyopisi olanlarda risk %3.2 ye artmaktadır.

Miyopi prevalansı son 50 yılda dramatik bir şekilde artış göstermektedir. Doğu Asya da, bazı genç yetişkin popülasyon gruplarında %80-90 oranında görülmektedir. (4) Bazı topluluklarda miyopinin neden olduğu makular dejenerasyon, geri dönüşümsüz görme kaybının sık görülen bir nedeni haline gelmiştir. (5)Dünyadaki miyopi prevalansının 2050 yılına kadar neredeyse %50 olacağı, ve 10 kişiden birinin yüksek miyopi olacağı tahmin edilmektedir. (6)Amerika Birleşik Devletleri'ndeki juvenil başlangıçlı miyopi tipik olarak yaklaşık altı ila sekiz yaşlarında başlamakta ve 15 ila 16 yıl boyunca yılda yaklaşık 0,50 D (diyoptri) artış göstermektedir.(7) Miyopi ilerlemesi tipik olarak genç yaşlarda daha hızlıdır, ancak miyopi başlan-

gi, ilerleme ve stabilizasyonu bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Miyopinin erken başlaması, daha yüksek oranlarda ve kaçınılmaz olarak daha yüksek miyopiye ilerlemek için daha fazla zaman bırakır. Bu nedenle, çocuklarda yüksek miyopi ve buna bağlı görme bozukluğu gelişmelerini önlemek için miyopiyi kontrol etmek çok önemlidir.

Çeşitli faktörlerin miyopi gelişiminde rol oynadığı ne sürülmüştür. Bazı yazarlar çevresel etkilerden ziyade genetik faktörlerin daha etkili olduğunu belirtmekte. İki miyopik ebeveyni olan çocuklarda aksiyel uzunluk daha fazla olmakta, bir miyopik ebeveyn veya miyopik olmayan ebeveyne sahip çocuklara göre miyopi riskinin daha fazla olduğu belirtilmiş. Yakın zamanda yapılan büyük genom çapında birliktelik alışmaları (GWAS) miyopi için 20'den fazla ilişkili lokus belirlemiştir [8].

Çevresel etkiler, artmış miyopi prevalansı ile tutarsız olarak ilişkili olan uzun süreli okuma veya yakın çalışma ile ilgilidir.

Okul ağı miyopisi; Yaşamının büyük bir bölümünü yakın çevresine uyum yapmaya zorlana göz, uyum yükünü azaltma için olsa gerek, ön arka ekseni boyunca uzar. Kitap okuma, yazı yazma, bilgisayar ekranı başında uzun süre kalma, yakında bilgisayar oyunları oynama, yakından televizyon seyretme miyopiyi ortaya çıkaran ve artıran nedenlerdir. Bunun dışında geceleri geç yatmak ve uzun süre içinde kırmızı oranı yüksek yapay ışıkta oturmak ta miyopiyi artırmaktadır.

Dış Mekan Aktiviteleri

İnsanlar günümüzde dışarıda zaman geçirmek yerine iç mekanlarda daha fazla zaman geçirme eğilimindedir, bu da miyopi prevalansına paraleldir. Gerçekten de, kesitsel veriler, dışarıda daha fazla zaman geçiren kişilerin miyopi oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. (9,10)Ko-

hortlardaki longitudinal veriler farklı yerlerde ve ırklarda açık hava aktivitesinin miyopi başlangıcını engelleyebildiğini göstermiştir.(11)

Son epidemiyolojik veriler dış mekanlarda zaman geçirmenin miyopi için önemli bir çevresel belirleyici olduğunu belirtmektedir. Hem Singapurlu hem de Avustralyalı çocuklarda, açık havada geçirilen toplam sürenin, iç mekan aktivitesinden, okuma, spora katılmadan bağımsız olarak daha az miyopiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir. [12,13]. Singapur ve Sidneydeki Çinli çocuklarda yapılan karşılaştırmalı çalışmada dış mekan aktivitelerinin koruyucu olduğu belirtilmiştir.(14,15) Orinda çalışmasında dış mekanda, sporla geçirilen zamanlar arttıkça miyopik ebeveyne sahip olmayla ilişkili artmış miyopi riskinin azaldığı belirtilirken, Sidney miyopi çalışması açık havada geçirilen zamanın artmasının yakın çalışmanın artan miktarlardaki etkilerini azalttığını göstermiştir. (16,17) Her iki çalışmada da günde 2-3 saat okul saatleri dışında açık alanda zaman geçirmenin önemli koruma sağlayacağı vurgulanmaktadır.

2008 yılında Rose ve ark. yakın çalışma süresi seviyesinden bağımsız olarak artan dış mekan süresi ile miyopi oranlarının daha düşük olduğunu gösterdi ve dış ortamdaki yüksek ışık yoğunluğunun anahtar olabileceğini öne sürdü. (13)Koruyucu etkinin mekanizması hala belirsizdir. İç mekandaki tipik düşük ışık yoğunluklarına (genellikle 1000 lux'den az) kıyasla, gün ışığında açık havada (kolayca 10 000-100 000 lux veya daha fazlasına ulaşan) parlak ışık maruziyetinin önemli bir faktör olabileceği öne sürülmüştür. Hayvan çalışmaları, yüksek ortam aydınlatmasının civciv, fare ve maymunlar da dahil olmak üzere çeşitli form yoksunluğu miyopi (FDM) hayvan modeli üzerinde koruyucu etkisi olduğunu doğruladı. İyi desteklenen bir hipotez, parlak ışığın hem fizyolojik hem de miyop göz büyümesini etkileyebilecek dopaminin retinada sentezini ve salınmasını arttırmasıdır. Dopaminin miyopi gelişimin-

deki rolü çeşitli hayvan çalışmalarında doğrulanmıştır. Retina veya vitreustaki dopamin veya metaboliti 3,4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) seviyesi, civcivlerde, kobaylarda ve insan olmayan primatlarda deneysel miyopi induksiyonu ile azaltılmıştır. [18,19].

Dış ortamdaki ışık ile iç ortamlardaki yapay ışık kaynakları arasında önemli bir farklılık ta dalga boylarındaki dağılımdır. (1) Güneş ışığı, geniş bir dalga boyu aralığında kesintisiz sürekli spektral dağılıma sahiptir. Floresan ışık veya ışık yayan diyot gibi tipik iç mekan ışık kaynakları, bazı bölgeler eksik olsa bile çok güçlü bazı dalga boyu bölgelerine sahiptir. Hayvan deneylerinin sonuçlarına göre, dalga boyları yoğunluktan bağımsız olarak refraktif gelişimi ve göz büyümesini etkilemektedir.

Yakın çalışma

Yakın çalışma Orinda Longitudinal Miyopi çalışmasında Amerikan çocukları ve Sidney Miyopi Çalışması'nda Avustralyalı çocuklar arasında miyopi ile ilişkili bulundu, ancak Singapurlu çocuklarda miyopisi ile anlamlı bir ilişki yoktu.(20)

Yakın tarihli bir meta-analizde, yakın iş faaliyetlerine daha fazla zaman harcamanın daha yüksek miyopi oranları ile ilişkili olduğu [OR 1.14,% 95 güven aralığı (CI) 1.08–1.20] ve miyopi oranlarının haftalık 1 saat daha fazla çalışma ile % 2 (OR 1.02, 95% CI 1.01-1.03) oranında arttığı belirtilmiştir. [21]

Artan kanıtlar, yakın çalışma yoğunluğunun, yani daha az mola ile daha yakın mesafede (30 cm'den az) sürekli okuma yoğunluğunun, toplam yakın çalışma saatlerinden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir [22]. Bu önemli yakın işin tam olarak ölçülmesinin zor olduğunu belirtmek gerekir.

Miyopi İlerlemesinin Geciktiren Müdahaleler

Bugüne kadar klinik çalışmalarda bir takım girişimlerin miyopi progresyonu üzerine terapötik etkileri olduğu gösterilmiş. Orta veya yüksek doz atropin göz damlasının hem aksiyal uzunluk hem de refraktif değişiklik üzerine baskılayıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Periferik bulanıklaştırma, bifokal ve multifokal kontakt veya gözlük camları ve ortokeratoloji gibi optik düzeltmeler bir dizi terapötik etkinlik göstermiştir.(23-25)

Son olarak Huang ve ark. [26] yapmış oldukları, çocuklarda miyopinin ilerlemesini yavaşlatmada farklı müdahalelerin etkinliğini belirlemek için 30 randomize klinik çalışmayı içeren meta analizde, miyopi ilerlemesinde belirgin bir azalma gösteren en etkili müdahalenin atropin olduğunu ve bunu pirenzepin, ortokeratolojinin izlediğini belirtmişlerdir. Periferik bulanıklaştırma, modifiye kontakt lenslerin orta derecede etkili olduğu ve progresif ilaveli gözlük camlarının minimal etki gösterdiği bildirilmiştir. [26].

Atropin Göz Damlaları

Atropin non-selektif bir muskarinik antagonisttir. İlk kez Wells tarafından on dokuzuncu yüzyılda miyopi tedavisi için kullanıldı. Çeşitli çalışmalarda miyopiyi progresyonunu yavaşlatmada bazı klinik etkileri olduğu gösterilmiştir.

Şu anda bunu açıklamak için iki teori vardır: atropin, retinadaki M1 / 4 reseptörlerinde (muhtemelen amakrin hücrelerinde) başlayan bir nörokimyasal kaskad yoluyla nispeten düşük bir dozda işlev görür; atropinin, muskarinik olmayan bir mekanizma yoluyla glikozaminoglikan sentezini inhibe ederek skleral fibroblastlar üzerinde doğrudan bir etkisi vardır [27].

Miyopi Tedavisi için Atropin çalışmaları (ATOM1 ve 2) 400 Singapur çocuğunu içeren randomize, çift maskeli, plasebo kontrollü çalışmalardır[28].

ATOM 1, 2 yıllık bir süre boyunca bir göze düzenli şekilde damlatılan% 1 atropin göz damlasının miyopik ilerlemeyi % 77 oranında önemli ölçüde azalttığını (kontrol grubunda atropin grubunda 1.2 D'ye karşı 0.28 D) ve aksiyel uzunluk uzamasını (ortalama aksiyel uzunluk artışı kontrollerde 0.39mm, atropin grubunda uzama yok) azalttığını gösterdi. Topikal atropin iyi tolere edildi. Tedavinin kesilmesinden 2 veya 3 ay sonra yapılan multifokal elektoretinogram testi, retinal fonksiyon üzerinde anlamlı bir etki göstermedi [29].

Atropinin% 1'inin yan etkileri arasında midriyazise bağlı fotofobi ve sikloplejiye bağlı yakın görme azalması bildirilmektedir. Sonuç olarak, her iki gözde % 1 atropin kullanılıyorsa, hastanın fotokromatik, progresif ek lenslere ihtiyacı vardır. ATOM1 çalışması sistemik bir yan etki bildirmemiştir, ancak olasılıklar kuru göz, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı, kızamık cilt, kabızlık ve idrar yapma zorluğu içerir.

Ambliyopi Tedavi Çalışmaları (ATS) gibi, ATOM 1 çalışmasında, akomodasyon paralizisinin ve atropin tedavisine sekonder yakın görme bulanıklığının geçici olduğu ve tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olduğu bildirilmiştir. [30,31].

ATOM 1,% 1 atropinin klinik güvenliğini ve etkinliğini belirlemiştir. ATOM 2 çalışmaları daha sonra daha düşük atropin konsantrasyonlarını değerlendirmek için yapıldı. ATOM 2'nin 1. fazı, atropinin% 0.01'inin miyopi ilerlemesini daha yüksek konsantrasyonlar kadar azaltmada neredeyse etkili olduğunu tespit etti. Atropine doza bağlı bir yanıt var gibi görünüyor ancak, daha yüksek dozlarda miyopi ilerlemesini düşük dozlardan biraz daha büyük bir dereceye kadar inhibe etmekle birlikte, miyopi ilerlemesi atropin % 0.01, % 0.1 ve % 0.5 gruplarında 24. ayda sırasıyla -0.49 D, -0.38 D ve -0.30 D idi.(32)

Bununla birlikte, atropin 24 aylık tedaviden sonra 12 ay süreyle durdurulduğunda (ATOM 2'nin 2. fazı), başlangıçta daha yüksek atropin konsantrasyonları ile teda-

vi edilen çocuklarda miyopide hızlı bir artış olurken, % 0.01'lik en düşük konsantrasyonu alanlarda minimal değişiklik görülmüştür. [33]. Bu, miyopi ilerlemesinin 36 ayda % 0.01 (-0.72 D) grubundaki çocuklarda % 0.1 (-1.04 D) ve % 0.5 (-1.15 D) gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük olmasına neden oldu. Genel olarak, faz 1'de doza bağlı bir yanıt vardı, daha yüksek dozlarda daha büyük bir etki vardı, ancak faz 2 (yıkama) sırasında miyopide doza bağlı ters bir artış oldu, sonuçta atropin % 0.01, 3 yılda miyopi ilerlemesini azaltmada en etkilidir.

ATOM 2 çalışmasının dördüncü ve beşinci yıllarını kapsayan son aşamada (aşama 3), faz 2 (arınma yılı) sırasında ilerleme gösteren (> 0.5 D / yıl) çocuklar atropin % 0.01 ile tekrar tedavi edildi. [34]. Başlangıçta atropin % 0,01, % 0,1 ve % 0,5 gruplarında, başlangıçta 2. aşamada ilerleyen çocukların yaklaşık % 24, 59 ve % 68'i atropin % 0,01 ile yeniden başlatıldı. % 0.01 grubundaki düşük miyopi ilerlemesi, faz 3 sırasında devam etti, genel miyopi ilerlemesi ve sonundaki aksiyel uzamadaki değişiklik 5 yıl bu grupta en düşük (-1,38D; 0,75 mm) olarak tespit edildi. 5 yıl boyunca, atropin % 0.01 göz damlası, daha yüksek atropin dozlarına kıyasla, daha az görsel yan etki ile miyopi ilerlemesini % 50 oranında yavaşlatmada daha etkili olmuştur. Düşük doz atropinin etkinliği Tayvanlı kohort çalışmaları ile % 0,025-0,05 dozlarının etkili olabileceği sonucuna varmıştır [35].

ATOM 1'de çocukların % 12.1'i (daha genç, daha yüksek miyopi ve daha yüksek miyopik ilerleme eğilimi ile) % 1 atropin tedavisinden sonra miyopi ilerlemesi 0.5 D'den fazla olmuştur [36].

ATOM 2'nin 1. evresinde, % 0.01 grubundaki çocukların % 9.3'ü, % 0.1 grubundaki çocukların % 6.4'ü ve % 0.5 grubundaki çocukların % 4.3'ünde 24 ay boyunca 1.5 D'den fazla miyopi ilerlemesi vardı.

Pirenzepin

Topikal pirenzepin% 2 oftalmik jel seçici bir antimuskarinik (M1) ajandır, iki randomize kontrollü çalışmada kullanılmış, pirenzepin jeli günde iki kez kullanan hastalarda 12 aylık izlemiden sonra aksiyel uzunlukta bir azalma ile miyopi ilerlemesinde yaklaşık% 40 azalma olduğu belirtilmiştir. [37]

Daha seçici bir antimuskarinik ajanın daha az sikloplejiye neden olacağı düşünülmesine rağmen, bazı araştırmacılar pirenzepin alan çocuklarda hala akomodasyon ile ilgili zorluklarla karşılaştığını bildirmektedir. Bu ilacın başka denemeleri ve kaydı yapılmamıştır ve pirenzepin jeli artık mevcut değildir.

Bifokal camlar

Gözlükler genellikle miyopisi olan çocuklar için ilk tedavidir çünkü az sayıda potansiyel yan etki ile net görüş sağlarlar.

Hayvan çalışmalarında miyopi patogenezinde artmış retinal odaklanamamanın bir faktör olduğu belirtilmiştir. (38) Bifokal veya multifokallerin bir dizi görüntü mesafesi boyunca net görüş sağlayabileceği, retinal odaklanamayı azaltabileceği ve miyopinin ilerlemesini yavaşlatabileceği varsayılmıştır. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya ve Danimarka'da yapılan randomize klinik çalışmalar miyopide anlamlı bir yavaşlama göstermemiştir [39]. Umut vadeden tek sonuçlar Cheng ve ark. [39,40], bir grup Çinli Kanadalı çocukta, sadece bifokal gözlükler için miyopi ilerlemesinde% 39 yavaşlama ve tabanı içerde prizması olan bifokal gözlükler için% 50 yavaşlama olduğunu belirtmişlerdir. [41]

Progresif ilaveli camlar

Progresif ilaveli camların kullanımı nispeten küçük tedavi etkileri üretmiştir [42]. Özellikle miyopi düzeltme değerlendirme çalışmasında (COMET, çok merkezli, ran-

domize, çift kör bir klinik çalışma), genel olarak 3 yıllık tedavi etkisinin (0.20 D- 0.08 D) istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.004$), ancak klinik olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmıştır.(42)

Kontakt Lens

Kontakt lensler tipik olarak çocuklar için ikincil bir tedavi seçeneğidir, çünkü gözlüklere kıyasla daha fazla el becerisi ve sorumluluk gerektirir. Ancak, gözlerin kızarıklıkından şiddetli ağrıya ve kornea ülserlerine bağlı görme kaybına kadar değişen aralıkta gözlüklere kıyasla daha büyük riskler taşırlar. Farklı tipte kontakt lensler vardır. Yumuşak kontakt lensler, oksijenin korneadan geçmesine izin veren jel benzeri, su içeren, esnek plastiklerden yapılır. Sert gaz geçirgen kontakt lensler (RGPCL'ler) sert, daha dayanıklı ve yumuşak kontakt lenslere kıyasla yırtılma olasılığı daha düşüktür ve tortu birikmesine karşı dirençlidir; ancak, başlangıçta kullanmak daha az rahat olabilir.

Randomize klinik çalışmalar yumuşak kontakt lenslerin ve sert gaz geçirgen (RGP) lenslerin miyopi ilerlemesini geciktirmede etkili olmadığını göstermiştir [43-45]. Kontakt Lens ve Miyopi İlerlemesi (CLAMP) çalışmasında, yumuşak lens grubuna (RGP lens kullanıcıları için -1.56 ± 0.95 D, yumuşak kontak lens kullanıcıları için -2.19 ± 0.89 D) karşı RGP lensinde miyopi ilerlemesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Üç yıllık aksiyel uzama tedavi grupları arasında anlamlı olarak farklı değildi. Bu sonuçlar yavaşlayan miyopi ilerlemesinin esas olarak korneal düzleşmeden kaynaklandığını ve sert kontakt lens kullanılmasının kesilmesiyle geri dönüşlü olabilen gerçek bir miyopi yavaşlaması olmadığını göstermektedir.

Ortokeratoloji (Orto-K)

Ortokeratoloji Gözün nesnelere odaklanma yeteneğini geçici olarak iyileştirmek için korneanın eğriliğini değiştirmek için özel olarak tasarlanmış RGPCL'leri kullanan

bir lens takma prosedürüdür. 1990'lı yıllarda ters-geometri lens tasarımının keşfedilmesi ve yüksek oksijen geçirgenliğine sahip gaz geçirgen sert lens materyallerinin üretilmesi modern ortokeratoloji uygulamalarının başlamasına olanak sağlamıştır (1). 'Contex' tarafından dizayn edilen ters-geometri lenslerinde santral kornea eğiminden daha düz bir taban eğimi, santral taban eğimine göre daha dik sekonder veya ters eğim bulunmaktadır. Sekonder eğim lensin stabilize olmasını ve santralizasyonunu sağlamaktadır. Ters-geometri lens dizaynı ile hızlı ve etkili düzelme sağlanmasının ardından 1998 yılında Contex OK, 2000 yılında Paragon 'günlük ortokeratoloji lens kullanımı' için FDA onayını almışlardır. Bu uygulama ile yüksek Dk materyalli, 4 ya da 5 eğimli ters-geometri lensleri gece uyurken kullanılarak düşük ve orta derecede miyopinin geçici olarak düzeltilmesi amaçlanmaktadır.

Gece ortokeratolojisinde, hasta korneayı geçici olarak düzleştirmek ve gün boyunca gözlük veya kontakt lens kullanmadan net görüş sağlamak için gece boyunca ters-geometri lensleri takmaktadır [46]. Miyopide azalma (-6 D'ye kadar) merkezi kornea epitelyal inceltme, midperiferik epitelyal ve stromal kalınlaşma ile sağlanır.

Ortokeratolojiye bağlı yüzden fazla ciddi mikrobiyal keratit vakası 2001'den beri bildirilmiştir. Ortokeratoloji lensler, tek görüşlü gaz geçirgen kontakt lensler, tek görüşlü yumuşak kontakt lensler ve tek görüşlü gözlüklere kıyasla aksiyel uzunluk büyümesini yavaşlatır [47-49]. Ortokeratoloji miyopi kontrolünün ilk randomize klinik çalışması, ortokeratoloji lensleri ($0.36 \pm 0.24\text{mm}$) kullanan çocuklarda tek görüş gözlükleri ($0.63 \pm 0.26\text{mm}$; $P = 0.01$) olan çocuklardan anlamlı olarak daha yavaş ortalama aksiyel uzama olduğunu göstermiştir [48]. Bu sonuçlar diğer randomize klinik çalışmalara benzerdi [47]

Ortokeratoloji kontakt lensler, miyopi ilerlemesini yavaşlatmak için ipucu olarak varsayılan periferik miyopik bulanıklık yaparken merkezi refraktif kusuru düzeltir

[49]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde miyopik ilerlemenin 2 yıl sonra yaklaşık% 45 azaldığını gösterilmiştir [50]. 14 katılımcıyı içeren bir çalışma, 7 yıllık lens kullanımının ardından ortokeratoloji grubunda% 33 oranında aksiyel uzama oranında azalma yönünde bir eğilim olduğu sonucuna varmıştır [51].

Özetle, ortho-k miyopi ilerlemesinde yaklaşık % 40 azalma ile sonuçlanır. Kontakt lens kullanımının gündüz ihtiyacını ortadan kaldırma avantajı vardır. Dezavantajları arasında maliyet, enfeksiyon riski, rahatsızlık, takılma ve çıkarmayla ilgili sorunlar ve gün ilerledikçe gözlük veya günlük kullan-at lensleriyle karşılaştırıldığında azalmış görme keskinliği bulunur. Sürekli miyopi kontrol etkisini gösteren iyi, kontrollü, uzun süreli bir çalışma yaktır.

Ortokeratoloji uygulaması bırakıldığında, kornea orijinal eğriliğine ve göz orijinal miyopi miktarına geri dönecektir.

Periferik retinal defokus

Refraktif hataların gelişimi ve ilerlemesinde periferik retinanın ve periferik görmenin rolü için biriken kanıtlar vardır. Primat çalışmaları periferik retinada form yoksunluğunun foveada net görmeye rağmen aksiyel miyopi ürettiğini ve foveal ablasyonun emmetropizasyon sürecini bozmadığını göstermektedir [52].

Tedavi stratejisi periferik retinada hipermetropik odaklanmayı azaltmayı amaçlayan klinik araştırmalar arasında göreceli periferik hiperopiyi azaltan üç yeni gözlük camından birini takan çocuklar ile konvansiyonel tek görüş gözlük camlarını takan çocuklar arasında miyopi ilerlemesi oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte, ebeveynleri miyopik olan 6-12 yaş arası çocuklar için, üç gözlük camından birinin, daha yüksek ilerleme oranları görüldüğünde miyopinin ilerlemesini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Benzer şekilde, tek görme gözlüklerine kıyasla hipermetropik bulanıklığı

azaltmak için tasarlanmış kontakt lens kullanan gözlerde miyopinin ilerleme oranı yaklaşık % 30 azalmıştır.[53]. İlginç bir şekilde miyopi ilerlemesini geciktirmek için alta yatan ortokeratoloji mekanizması periferik hipermetrop odaklanamamayı azaltmayı içerir [52].

Mevcut alışmalar, miyopi başlangıcında önemli bir etken olabilecek çevresel etkilerin (zellikle artan dış mekan süresi) nemini göstermektedir ve ebeveynlere tavsiye çocuklarının dış mekanlarda geçirecekleri zamanların süresini artırmak. % 0.01 atropin dozu iyi bir risk-yarar oranına sahip gibi görünmektedir, klinik olarak anlamlı görsel yan etkiler olmaması, miyopi ilerlemesinde makul ve klinik olarak anlamlı % 50 azalmaya karşı dengelenmiştir. Daha ileri çalışmalar, hala yüksek doz atropinin bir rolü olup olmadığını (rneğin hızlı ilerleyenler için) ve atropinin diğer ortaya çıkan miyopi terapileri ile birleştirilmesi (r.ortokeratoloji, çevresel odak lensleri) ve çevresel müdahalelerin (rn. artan dış mekan süresi) rolü olup olmadığını netleştirmek için gereklidir. Ortokeratoloji kontakt lenslerin aksiyel uzunluk uzamasını yaklaşık % 40 oranında yavaşlattığı görülmektedir, ancak kornea ile ilgili sorunların riskini en aza indirmek için zen gösterilmelidir. Her iki müdahalede de, uzun vadeli çalışmalar, müdahalenin nasıl ve ne zaman durdurulabileceğini göstermeye yardımcı olabilir ve uzun vadeli olumsuz etkilerin olmamasını sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al. Violet light exposure can be a preventive strategy against progression. *EbioMedicine* 2017;15:210-219.
2. Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, et al. Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25:381-391.
3. Ohno-Matsui K. Pathologic myopia. *Asia Pac J Ophthalmol* 2016;5:415-423.
4. Pan CW, Dirani M, Cheng CY, et al. The age-specific prevalence of myopia in Asia:A meta-analysis.*Optom Vis Sci* 2015;92:258-266.
5. Tang T, Wang X, Wang J, et al. Prevalence and causes of visual impairment in a Chinese adult population: The taizhou eye study. *Ophthalmology* 2015;122:1480-1488.
6. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123:1036-1042.
7. DengL, GwiazdaJ, MannyRE, ScheimanM, WeissbergE, FernKD, et al. Limited change in anisometropia and anisoaxial length over 13 years in myopic children enrolled in the Correction of Myopia Evaluation Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2097-105.
8. Cooke Bailey JN, Sobrin L, Pericak-Vance MA, et al. Advances in the genomics of common eye diseases. *Hum Mol Genet* 2013;22:59-65.
9. French AN, Ashby RS, Morgan IG, et al. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res* 2013;114:58-68.
10. Lin Z, Gao TY, Vasudevan B, et al. Near work, outdoor activity, and myopia in children in rural China: the handan offspring myopia study. *BMC Ophthalmology* 2017;17:203.
11. Wu PC, Chen CT, Lin KK, et al. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school - based cluster randomized trial. *Ophthalmology* 2018.

12. Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al. Near-work in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:332-339.
13. Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology* 2008;115:1279-1285.
14. Rose KA, Morgan IG, Smith W, et al. Myopia, lifestyle and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney. *Arch Ophthalmol* 2008;126:527-530.
15. Dirani M, Tong L, Gazzard G, et al. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *Br J Ophthalmol* 2009;93:997-1000.
16. Joonas-Jordan LA, Sinnott LT, Cotter SA, et al. Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile onset myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7169-7175.
17. French AN, Morgan IG, Mitchell P, et al. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren: the Sydney adolescent vascular and eye study. *Ophthalmology* 2013;120:2100-2108.
18. Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res* 2013;114:106-119.
19. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 2004;108:17-40.
20. Ramamurthy D, Lin Chua SY, Saw SM. A review of environmental risk factors for myopia during early life, childhood and adolescence. *Clin Exp Optom* 2015;98:497-506.
21. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The association between near work activities and myopia in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0140419.
22. Gong Y, Zhang X, Tian D, et al. Parental myopia, nearwork, hours of sleep and myopia in Chinese children. *Health* 2014;6:64-70.
23. Chia A, Lu QS, Tan D. Five year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: Myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology* 2016;123:391-399.

24. Morgan IG, He M. An important step forward in myopia prevention: Low-dose atropine. *Ophthalmology* 2016;123:232-233.
25. Huang J, Wen D, Wang Q, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: A network meta-analysis. *Ophthalmology* 2016;123:697-708.
26. Huang J, Wen D, Wang Q, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology* 2016;123:697-708.
27. Tan D, Tay SA, Loh KL, Chia A. Topical atropine in the control of myopia. *Asia Pac J Ophthalmol* 2016;5:424-428.
28. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113:2285-2291.
29. Luu CD, Lau AM, Koh AH, Tan D. Multifocal electroretinogram in children on atropine treatment for myopia. *Br J Ophthalmol* 2005;89:151-153.
30. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, et al. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 2005;123:437-447.
31. Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology* 2009;116:572-579.
32. Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (ATOM2). *Ophthalmology* 2012; 119:347-354.
33. Chia A, Chua WH, Li W, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5% (ATOM2). *Am J Ophthalmol* 2014; 157:451-457.
34. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eye drops. *Ophthalmology* 2016; 123:391-399.

35. Wu PC, Yang YH, Fang PC. The long-term results of using low-concentration atropine eye drops for controlling myopia progression in schoolchildren. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27:461–466.
36. Loh KL, Lu Q, Tan D, Chia A. Risk factors for progressive myopia in the atropine therapy for myopia study. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:945–949.
37. Siatkowski RM, Cotter SA, Crockett RS, et al. Two-year multicenter, randomized double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *JAAPOS* 2008; 12:332–339.
38. Norton T. Animal models of myopia: learning how vision controls the size of the eye. *Inst Lab Anim Res J* 1999; 40:59–77.
39. Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc Ophthalmol* 2014; 132:258–264.
40. Cheng D, Schmid KL, Woo GC, Drobe B. Randomized trial of effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopic progression: two-year results. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:12–19.
41. Walline JJ. Myopia control: a review. *Eye Contact Lens* 2016; 42:3–8.
42. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1492–1500.
43. Fulk GW, Cyert LA, Parker DE, et al. The effect of changing from glasses to soft contact lenses on myopia progression in adolescents. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003; 23:71–77.
44. Walline JJ, Jones LA, Sinnott L, et al. A randomized trial of the effect of soft contact lenses on myopia progression in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:4702–4706.

45. Katz J, Schein OD, Levy B, et al. A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children's myopia. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:82–90.
46. Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom* 2006;89:124–143.
47. Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci* 2013; 90:530–539.
48. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:7077–7085.
49. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:5060–5065.
50. Sun Y, Xu F, Zhang T, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0124535.
51. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Long-term efficacy of orthokeratology contact lens wear in controlling the progression of childhood myopia. *Curr Eye Res* 2016; 21:1–8.
52. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, et al. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3913–3919.
53. Sankaridurg P, Holden B, Smith 3rd E, et al. Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:9362–9367.



Bölüm 8

PİLLERİN ÇALIŞAN, ÇEVRE VE HALK SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Ece Fidan KÜÇÜK¹

Seyfi DURMAZ²

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

GİRİŞ:

Pil; kimyasal reaksiyonla üretilen kimyasal enerjinin dönüşümüyle oluşan elektrik enerjisi kaynağıdır. Akümülatör; endüstride ve araçlarda kullanılan, şarj edilebilir, yapısında bulunan kurşun ve sülfürik asit arasındaki kimyasal reaksiyon ile üretilen kimyasal enerjinin dönüşümüyle oluşan elektrik enerjisi kaynağıdır (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2015). Piller, yeniden doldurulabilir ve tek kullanımlık olarak ikiye ayrılmaktadır. Yeniden doldurulabilir olanlar ise nikel metal hidrit, nikel kadmiyum, lityum iyon ve kurşun asit (Akü) piller, tek kullanımlık olanlar ise çinko karbon, gümüş oksit, alkali mangan, lityum-mangan dioksit, alkali mangan dioksit pillerdir. Piller ürün çeşitlerine göre el fenerleri, saat, radyo, kameralar, fotoğraf makineleri, oyuncaklar, oyun konsolları, hesap makineleri, duman detektörleri, küçük elektronik cihazlar, kapı zili, ışıldak, uzaktan kumandalar, alarm sistemleri, tıbbi cihazlar, bilişim teknolojisi malzemeleri, cep telefonları, bilgisayarlar, , elektrikli arabalarda vs. kullanılmaktadır. Aküler ise taşıtlar, motosikletler, botlar, güneş enerjisi sistemlerinde vs. kullanılmaktadır. Pillerin içinde, çeşidine göre birçok metal bulunmaktadır (Yavuz CI, Vaizoğlu SA, 2012).

Pilin içinde bulunan toksik metaller, su, hava ve toprak kirliliği ile direkt ya da bitki ve hayvanların yapısına girip (besin zincirine girerek) indirekt etki ile canlıları zehirlemekte veya çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir. Tek bir pil, bir m³ topraktaki alanda bile milyarlarca canlıya zarar verebilir (Kılıç, 2011). Çevre Koruma Ajansı'na (Environmental Protection Agency- EPA) göre, sadece Amerika, her yıl üç milyardan fazla pili çöpe atıyor. Bu yaklaşık 180.000 ton pil etmektedir ve 86.000 tondan fazlası tek kullanımlık alkalin piller, 14.000 tonu da şarj edilebilir pillerden oluşmaktadır (Everyday Green, 2019).

Bu derlemenin amacı pil ve akülerin üretimleri ve geri dönüşümleri sırasında oluşan çevresel etkileri, çalışan ve

halk sağlığı risklerini yapılmış çeşitli çalışmalar ve resmi veriler ile derlemek ve konunun önemine vurgu yapmaktır.

Dünyada ve Türkiye’de pil üretimi

Dünyadaki mevcut pil üretim kapasitesinin 2021 yılından itibaren, 103 gigawatt-saatten 278 gigawatt-saate çıkacağı tahmin edilmektedir (BloombergNEF, 2017b). Pazarın hızlı büyümesinin nedeni, lityum iyon ve kurşun asit pil üretimindeki büyümedir (Varela, 2017). Sektörü büyüyenlerin başında akıllı telefonlar, bilgisayarlar ve elektrikli otomobiller gelir (The Advanced Rechargeable & Lithium Batteries Association, 2018). Çin bu sektörde en büyük paya sahiptir. 2021 yılında %65’ine sahip olacağı tahmin edilmektedir (BloombergNEF, 2017a). Lityum iyon pil üretiminde ilk on şirketin yedisi Çin’dedir. Türkiye’nin 2023 planlarında, özellikle sektörün devi Çin ile gireceği işbirliği geniş yer almaktadır. İthalata olan bağımlılığın azaltılması programı eylem planlarında “Elektrikli araçlar için pil üretimi ticari safhaya hazır hale getirilecektir.” ifadesinin yer alması ile birlikte süreç ivme kazanmıştır (Ekonomi Bakanlığı, 2015).

Örnek olarak; özel bir şirket Avrupa’nın önde gelen hammadde tedarikçisi olabilmek için, girişimde bulunmuştur. Çinli GSR Capital ile pil teknolojisi konusunda anlaşma imzalamış ve anlaşmaya göre Gördes’te nikel üreten fabrikaya sülfat yatırımı yapılarak, burada lityum iyon batarya üretiminde kritik öneme sahip nikel sülfat ve kobalt sülfat üretimi yapılacaktır. Ayrıca Gördes’te nikel üretiminde kullanılacak sülfürik asidi üretmek için yeni bir tesis yatırımı yapılması planlanmıştır (Meta, 2018). Bu tesisin çevresel etkileri endişe uyandırmaktadır.

E-Atık olarak pil bertarafı

Piller sadece kalem pil ya da düğme pil olarak üretilmez ve sadece bu kullanım şekilleriyle atık oluşturmamaktadır. Aynı zamanda elektronik cihazların içinde de

(örn: cep telefonu, bilgisayar) buldukları için, kullanım ömrü bittiğinde e-atık oluşmaktadır.

Atık; kısaca çevreye atılan herhangi bir madde olarak tanımlanabilir (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2015). Özel atıklar ise uzaklaştırılması özel önem taşıyan atıklardır ve piller bu gruptandır (Gündüzalp & Güven, 2016).Yapılan bir çalışmada küresel nüfusun yaklaşık 7 milyar olduğu, bu nüfusa karşılık 4,5 milyar tuvalet, ama 6 milyar cep telefonu olduğu belirtilmiştir. Sadece 2012 yılında, Çin’de 11,1 milyon ton e-atık, ABD’de 10 milyon ton e-atık oluştuğunu, bir Amerikalının 29,5 kg e-atık ürettiğini, yıllık üretilen e-atığın 20 milyon ila 50 milyon ton arasında olduğunu, bunların %75-%80’ inin Asya ve Afrika’ daki ülkelere “geri dönüşüm” ve imha için gönderildiği belirtilmiştir (Perkins, Brune Drisse, Nxele, & Sly, 2014).

Çin Devlet Çevre Koruma İdaresi’ ne göre, dünya çapındaki e-atıkların %70’i Çin’ e gönderiliyor. Güneydoğu Çin’ deki Guangdong eyaletinde bulunan Guiyu şehri ve doğu Çin’ deki Zhejiang eyaletinde bulunan Taizhou bölgesi, Çin’ deki iki büyük e-atık alıcısıdır. Bu bölgelerde e-atıklar yakma, çıplak ellerle, çekiç, keski, tornavida gibi ilkel yöntemlerle geri dönüştürülmektedir. Genellikle ekipman olmadan çocuklar ve hamile kadınlar çalışmakta ve imha edildiği yerler bilinmemektedir. E-Atıklar yasadışı olarak gönderilmekte ve içerdikleri bileşenler sebebiyle, çevre ve insan sağlığına tehlikeler sunabilen e-atıkların riskin boyutlarını arttırmaktadır. (Chan & Wong, 2013).

Yazının devamında pillerin içinde bulunan metallerin, çevre ve halk sağlığı açısından yarattığı tehlikeler çeşitli çalışma örnekleri ile sunulacaktır:

1-Kadmiyum:

Simgesi “Cd”, atom numarası 48, atom ağırlığı 112.411 g/mol, ergime ısısı 13,81 kJ/mol, (MTA Genel Müdürlüğü, 2019a). yumuşak, gümüş-beyaz renktedir.

Çinko, bakır gibi bazı metallerin üretimi esnasında yan ürün olarak elde edilir (ATSDR, 2012). Kuru havada bozulmadan kalabilir, nemli havada oksitlenir (MTA Genel Müdürlüğü, 2019a).

Doğada parçalanamaz, bir kez çevreye salındığında birikir. Atmosferik çökeltme, tarımsal üst toprakta kadmiyum içeriğinin artmasına neden olur; bu da zamanla gıda maddeleri ile insana geçer ve kadmiyum ile ilgili diğer etkiler artarak bir sağlık riski olarak insana yansır (Nordic, 2003). Kabuklu deniz hayvanları, deniz yosunu, kakao tozu, karaciğer, mantar gibi gıdalarla alınabilmektedir (Seven, Can, Darende, & Ocak, 2018). Dünya Sağlık Örgütüne göre “Önemli miktarlarda kadmiyum düzenli olarak çöplüklerde ve diğer tortularda depolanır ve gelecekte çevreye salınması için önemli bir potansiyel oluşturur. Gelecek için önemli bir çevre kirleticisidir” (Nordic, 2003).

Kullanım alanları: Birçok bileşiği, boyalara sarı ve kırmızı rengi vermek için kullanılır. Ayrıca korozyona dayanıklılık sağlamak amacıyla metal üzerine kaplama olarak, çelikte üretiminde metalik parlaklık vermek ve çeliği pasa karşı korumak için (MTA Genel Müdürlüğü, 2019a), nükleer reaktörlerinin üretiminde kullanılır (Örün & Songül Yalçın, 2011). Pillerin yapısında bulunur. Dünyada üretilen kadmiyumun %83’ ü Ni-Cd pil üretiminde kullanılmaktadır (ATSDR, 2012). Fosforlu gübrelerin yapısında da bulunmaktadır (Yildirim, 2013).

2015 yılında, Hindistan’ın, Tamil Nadu bölgesinde yapılan bir çalışmada, 45 farklı bölgeden, yeraltı su örneği toplanmış ve analiz edilmiştir. Bunların 20 tanesinde kadmiyum miktarı 0,03 -0,18 ppm aralığında ölçülmüş ve izin verilen sınırı aşmıştır. Çalışmaya göre en yaygın olarak kullanım, nikel-kadmiyum pillerdedir ve kadmiyumun çoğu evsel atıklarla birlikte atılmaktadır (Ibraheem, Mazhar, & Khan, 2017).

Nikel-kadmiyum pil fabrikasında, 38 işçi (21 kadını ve 17 erkeği) üzerinde yapılan bir başka çalışmada, kan

ve idrar kadmiyum düzeyleri sırasıyla 1,8-8,7 mikrogram / dl ve 8-306 mikrogram / l ölçülmüştür. Makalede sadece işçilerin değil, aynı zamanda işçi çocuklarını ve çevrenin de (hava, toprak, su) maruz kalma risklerini kontrol etmek gerektiği ve bu ölçümler üzerinde sağlık risklerini belirlemeye ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Bar-Sela, Levy, Westin, Laster, & Richter, 1992).

2-Nikel:

Simgesi “Ni”, atom numarası 28, atom ağırlığı 58,69 g/mol’ dür (Yük Müh Maden Yük Müh Fizibilite Etütleri Daire Başkanlığı, 2018). Gümüş-beyaz renkli, sert bir metaldir (WHO, 2000). Doğada, oksitler, sülfidler ve silikatlar şeklinde bulunur (Caneb, 2019).

Kullanım alanları: Yaklaşık % 85’i diğer metallerle alaşım halinde (Caneb, n.), birçok maddenin yapımında kullanılmaktadır (Örn: metal takılarda(TDD, 2019), %66’sı paslanmaz çelik (Caneb, 2019). Nikelin %3’ ü elektrikli araç akülerinin üretiminde (Yük Müh Maden Yük Müh Fizibilite Etütleri Daire Başkanlığı, 2018), piller, madeni paralar, tıbbi protezler (G. Kartal, Güven, Kahvecioğlu, & Timur, 2004), aküler gibi yaklaşık 300 bin ürünün yapımında kullanılmaktadır (Yük Müh Maden Yük Müh Fizibilite Etütleri Daire Başkanlığı, 2018).

Çin’de yapılan bir çalışmada, Ni-Cd pil, 150 ml’lik NaCl içeren su, nehir suyu, musluk suyu, deiyonize su olmak üzere dört değişik su tipine batırılmış ve korozyon oluşması açısından takip edilmiştir. İlk olarak yaklaşık elli gün sonra ve ilk olarak NaCl içeren suda Ni-Cd tespit edilmiş ve diğer sularda da yüz günden daha az bir sürede Ni-Cd tespit edilmiştir. Ni-Cd pillerin ömrü, şarj edilebilir özellikleri nedeniyle yirmi yılı bulabilmektedir. Bundan dolayı önümüzde ki yıllarda büyük miktarda kullanılmış Ni-Cd pil atığı oluşacak, bu durumda çevre için büyük bir tehlike olacaktır (Guo, Song, & Nan, 2018).

Ni-Cd pil imalathanesinde yapılan bir çalışmada, ölçümlerde havada, yerde, makinelerde ve işçi kıyafetlerinde, nikel $10 -150 \text{ mcg/m}^3$ ve kadmiyum $3 -15 \text{ mcg/m}^3$ saptanmış. Bu fabrikada çalışan 58 erkek işçinin, 15 tanesi, ortalama iki yıl çalışma süresine ve 35 yaş ortalamasına sahiptirler. Yapılan muayenelerinde hiçbir belirti veya semptom saptanmamış. Geri kalan 43 işçi ise ortalama yirmi yıl çalışma süresine ve 44 yaş ortalamasına sahiptirler. Yapılan muayenelerinde %51'inde huzursuzluk, %56'ında nefes darlığı, %26'ında öksürük, %44'ünde koku alma duyusu kaybı, %23'ünde ağız kuruluğu hissi, 14'ünde idrarda protein, 7'sinde böbrek taşları tespit edilmiş. Bu durum nikel kadmiyuma bağlanmıştır (Friberg, 1950).

3-Lityum:

Simgesi "Li", atom numarası 3, atom ağırlığı 6.941 g/mol dür (Akgök & Şahiner, 2017). Lityum, makasla kesilebilecek yumuşaklıktadır ve bütün metaller içerisinde en hafif olanıdır (Tübitak, 2019). Gümüş-beyaz renktedir (Oruch, El-derbi, Khattab, Pryme, & Lund, 2014).

Kullanım alanları: Cam, seramik alanında (MTA Genel Müdürlüğü, 2019c), pil üretiminde, hava arıtmasında (Yıldız, 2016), motor yağı ve gres üretiminde (Ulusoy, 2016), psikiyatrik hastalıklarda ilaç olarak (Oruch et al., 2014) ve alimünyum rafinerisinde (Helvacı, 2018) kullanılır. Günümüzde tüm lityumun %56'sı, lityum iyon pil üretiminde kullanılmaktadır (USGS, 2019). Tesla Model S, yaklaşık 50 kg lityum karbonat içermektedir. Bir ton lityum çıkarmak için 500.000 galon su kullanılmaktadır (Otorbayev, 2017). Lityum iyon pilleri geri dönüşümlüdür. Fakat, Avustralya'da yapılan bir araştırma, Avustralya'da pillerin sadece %2'sinin geri dönüştürüldüğünü, geri kalanlarının ise çöplüklerde olduğunu saptamıştır (The Guardian, 2018).

Lityumun çıkarılması önemli çevresel etkilere sahiptir. Su ve toprak kirliliği buna bir örnektir. Mayıs 2016 yılında, Çinde, Lichu nehri yakınlarında yapılan lityum

madenciligi sebebiyle yüzlerce balığın ölmesi buna bir örnektir (Tibet Nature Environmental, 2016).

4-Kobalt:

Simgesi “Co”, atom numarası 27, atom ağırlığı 58.9332 g/mol’ dür. Cam ve boyalara mavi renk vermek için kullanılır. Gri renklidir, kırılğan bir yapısı vardır (Emek, 2019).

Kullanım alanları: Cam ve metal birleştirmelerinde (Meta Nikel Kobalt A.Ş., 2017), yüzey kaplamada, lityum-iyon pil üretiminde (Nazmi ÇELEBİ, 2018), paslanmaz çelik üretimi ve jet türbinlerinde kullanılan alaşımlarda (Boğa, 2007), mürekkep ve boya maddeleri üretiminde kullanılmaktadır. (Taner, 2018). 2015 yılı verilerine göre, kobaltın %44’ ü pil üretiminde kullanılmaktadır.

En çok Kongo Cumhuriyetinde (dünyadaki kobaltın %64’ü) çıkarılır (European Commission, 2018). Kobalt pahalı bir madendir. Nikel 15 Dolar / kg, manganez 2 Dolar / kg ve demir 1 Dolar / kg iken kobalt 30 Dolar / kg’ dır (Coşkun, 2017).

5-Kurşun:

Simgesi “Pb”, atom numarası 82, atom ağırlığı 207,21’ dir. Gri renklidir. Metalik parlaklığı olan, kolayca şekil verilebilen ve korozyona en dayanıklı metaldir (MTA Genel Müdürlüğü, 2019b).

Dünyada kurşun tüketiminin yaklaşık %85’i, kurşun asit pil üretiminde kullanılmaktadır (World Health Organization, 2017). Bir akünün kurşun miktarı %60 - %75 oranındadır (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2016a). Bir ton kurşunun cevherden elde edilmesi yada atık aküden geri kazanımı farklı enerji gerektirmektedir. Cevher için 345 kwh, atık aküden geri kazanımı için 115 kwh enerji harcanmaktadır (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2019). Ayrıca çevreyi kirletme etkisi vardır. Örneğin kurşunun 10 gramı, 200 kg toprağı kirletir. (Çevre ve Şehircilik

Bakanlığı, 2019). 2016 verilerine göre, kurşun maruziyeti, daha çok düşük ve orta gelirli ülkelerde fazla olmak üzere, 495.550 ölüme ve 9,3 milyon engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı (disability-adjusted life years - DALYs) kaybına neden olmuştur (World Health Organization, 2017).

Kullanım alanları: Akü imalatı, kablolarının izolasyonu (MTA Genel Müdürlüğü, 2019b), benzin katkı maddesi olarak (DPT, 2001), X ışınlarından korunmada (MTA Genel Müdürlüğü, 2019b), boru ve saç yapımında, boya katkı maddesi olarak (pas engelleyici olarak) (Thornton, Rautiu, & Brush, 2001) ve mühimmat yapımında (MTA Genel Müdürlüğü, 2019b) kullanılmaktadır

Senegal, Dakar bölgesi NGagne Diaw mahallesinde, Kasım 2007-Şubat 2008 arasında, açıklanamayan ölümlerin ardından; sağlık ve çevre yetkilileri tarafından soruşturma başlatıldı. Otopsi mümkün olmadığından, ölen çocukların kardeşleri ve annelerinin kan tahlilleri yapıldı. Birçoğunun kanında kurşun seviyesi 1000 µg/L'nin üzerinde saptandı. Bulguların ardından, Mart 2008'de Senegal Çevre Bakanlığı, 300 ton pil atığını ve kirlenmiş toprağı temiz kumla kapattı. Çevresel araştırmalar, Ngagne Diaw mahallesinin gayri resmi kurşun geri dönüşüm faaliyetlerinin bir sonucu olarak kurşun tarafından ağır bir şekilde kirlendiğini tespit etti. Kurşun konsantrasyonları açık havada %30' a kadar, iç mekânlarda %1,4 konsantrasyonlara kadar ölçüldü. Fransız kılavuzuna göre yerleşim alanları için normal değer olan %0,04'ü büyük ölçüde aşmaktaydı (WHO, 2008).

6-Cıva:

Simgesi " Hg", atom numarası 80, atom ağırlığı 200,59 gr/mol' dür. Gümüş beyazı renktedir. Oda sıcaklığında sıvı haldedir (Güven, Kahvecioğlu, Kartal, & Timu, 2004) ve buharlaşır. Buharı kokusuzdur ve toksiktir. metalik, inorganik ve organik formları vardır. Tüm formları toksik etkilidir (Çöp, Kültür, & Bakar, 2014). Cıva doğada

bozulmayan bir metaldir (Çevre Koruma Dairesi, 2019).

Kullanım Alanları: plastiklerin üretiminde, barometre ve termometre yapımında, çimento endüstrisinde (Özbo-lat & Tuli, 2016), amalgam dolguda, ayna, kağıt hamuru, boya (İSGİB, 2015) ve cıva oksit pil yapımında kullanılmaktadır (Eröztürk, 2005).

Pillerde kullanılan cıva miktarı, 1991 yılından itibaren azaltılmaya başlanılmış ve günümüzde % 0,0005 'e kadar düşürülmüştür. Bu oran, Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği orandır (tap.org.tr, 2019b). Bir pil üzerinde Hg işareti bulunuyorsa, bu işaret o pilde bulunan cıva miktarının % 0,0005'den fazla olduğunu ifade etmektedir (tap.org.tr, 2019c). Eğer cıva içeren bir pilde akma meydana gelirse, cıva deri veya solunum yolu ile hızlıca vücuda girebilir (Çevre Koruma Dairesi, 2019).

7-Sülfürik asit:

Simgesi "H₂SO₄" olan sülfürik asit (M. Kartal, 2019), korozyon maddeler grubundadır ve temas halinde canlı dokunun tahribatına neden olur (Güvenli, 2011). Kurşun asit akülerin ağırlık olarak % 28,6'sı sülfürik asitten oluşmaktadır (Yolcu, 2013).

Kullanım alanları: gübre üretiminde, atık su arıtma proseslerinde, patlayıcı ve boya yapımında, cevher işlemede (örneğin, bakır), bazı ev ürünlerinde (deterjanlar, pas çözücüler gibi) (ICF International, 2012), akülerin yapımında kullanılmaktadır (Yolcu, 2013).

Sülfürik asidin sızması kurşun-asit bataryaların üretim, işleme, taşıma, kullanım ya da depolama sürecinde olabilir. Nitekim Küçükçekmece'de kamyon kasasında taşınan sülfürik asit, yola dökülmüş, iki kişi yaralanmıştır (NTV, 2018).

Almanya'da akü fabrikasında, çalışma ortamındaki havanın asit ölçümü, çalışanların (0,4-4,1 mg / cm³) sülfürik asite maruz kaldığını göstermiştir. Çalışmada, sülfü-

rik asite bağlı olan dişlerde ki erozyonun, ortalama $0,23 \text{ mg/cm}^3$ ve dört ay süreyle maruz kaldıktan sonra meydana geleceği belirtilmektedir. 61 işçinin yapılan diş muayenesinde, %31' inde erozyon ve %92' sinde yıpranma tespit edilmiştir (Petersen & Gormsen, 1991).

Tablo 1: Metallerin akut ve kronik etkileri

| Metal | Simge | Atom numarası | Akut Etkiler | Kronik Etkiler |
|----------------------|--------------------------------|---------------|--|--|
| Kadmiyum | Cd | 48 | Metal dumanı ateşi Kimyasal pnömoni | Nefropati, amfizem, KOA, osteomalazi, osteoporoz vs. |
| Nikel | Ni | 28 | Baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma, solunum zorluğu vs. | Pnömoni, dermatit, kalp damar hastalıkları, astım, ürtiker, eritem vs. |
| Lityum | Li | 3 | Bulantı, kusma, ishal, tremor, hipotansiyon, baş dönmesi ve sersemlik | Sersemlik, baş dönmesi, bulantı, dehidrasyon, tremor, ataksi vs. |
| Kobalt | Co | 27 | Solunum zorluğu, akciğer ödemi ve akciğer kanaması | Astım, akciğer fonksiyonlarında azalma, pnömoni ve fibrozis, kardiyomyopati vs. |
| Kurşun | Pb | 82 | Karın ağrısı, hemolitik anemi, toksik hepatit ve ensefalopati, kusma, bilinç kaybı. | Huzursuzluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, uykusuzluk, kilo kaybı, kas ve eklem ağrıları, |
| Cıva | Hg | 80 | Ateş, baş ve kas ağrısı, ağız ve boğazda yanma, gingivostomatit vs. | Sinir sistemi ve böbreklerde kalıcı hasar, parestezi, ataksi, irritabilite, deliryum vs. |
| Sülfürik asit | H ₂ SO ₄ | | Kusma, bulantı, ishal, yutma güçlüğü, solunum güçlüğü, bronkospazm, dişlerde erozyon vs. | |

Pil ve Aküye Ait Yönetmelik:

Atık pil ve akümülatörler; 25569 sayılı, 31.08.2004 tarihli “**Atık Pil ve Akümülatörlerin Kontrolü Yönetmeliği**” ile yönetilmektedir. Bu yönetmeliğe göre:

Madde 5:

“Uzun ömürlü ve şarj edilebilir pil ve akümülatörlerin üretimi öncelikle tercih edilmelidir. Ağırlıkça %2’den fazla cıva oksit veya cıva içeren düğme tipi pillerin üretimi ve ithalati yasaklanmıştır. Atık pil ve akümülatörlerin evsel ve diğer atıklarla birlikte depolanması, alıcı ortama verilmesi ve yakılması yasaktır. Pil ve akümülatör üretenler ile piyasaya sürülenler, atık pil ve akümülatörlerin toplanması, taşınması ve bertarafını sağlamak ve bu amaçla yapılacak harcamaları karşılamakla yükümlüdürler.”

Yönetmeliğin yedinci maddesi il sağlık müdürlüğünün sorumluluk ve yetkilerini tanımlamaktadır. Bu yetkiler, denetim, taşıma lisansı verme, olası taşıma kazalarına önlem oluşturma, geçici depolama alanlarına izin verme, eğitim çalışmalarına katkı sağlamaktır.

Sekizinci madde ile belediyelerin görev ve yetkileri düzenlenmiş ve bu maddeye göre belediyelere, atık pillerin depolanması için yer tesisi, pillerin evsel atıklardan ayrı olarak bertarafı, pillerin ücretsiz olarak ayrı toplanması, ayrı toplama ile ilgili eğitim düzenlenmesi, belediye sınırları içindeki atık pil ve akümülatör bertaraf tesislerini ile taşıma firmalarını denetleme görevleri verilmiştir.

Dokuzuncu madde ise pil üreticilerinin yükümlülüklerini belirlemiştir. Atık pilleri toplama, bertarafı ve bu konularla ilgili tüketicilere eğitim programları düzenleme, atık pil toplama kutuları veya konteynerleri temin etme, atık pil depolama alanları kurma ve atık pilleri bu alanlara taşıma pil üreticilerinin yükümlülükleridir.

Tüketicilerin yükümlülüklerini 13. madde belirlemektedir. Pilleri evsel atıklardan ayrı toplamak, atık pilleri toplama noktalarına, eski aküleri sızdırmaz bir zeminde

doksan günden fazla bekletmeden geçici depolama yerlerine teslim etmek tüketicilerin yükümlülükleridir.

Yirmi beşinci madde atık pillerin ekolojik dengeyi bozmasını önlemek amacıyla kota uygulanması getirmiştir. Bu maddeye göre

Pil üreticileri, atık haline gelen I. grup pillerin ilk yıl %15, ikinci yıl %25, üçüncü yıl %30, dördüncü yıl %35, beşinci yıl %40 ve devamı yıllarda ise Bakanlığın belirleyeceği oranlarda toplamak ve bertaraf etmek, bu işlemleri Bakanlığa belgelemekle yükümlüdür. Birinci yıl kota değerine ulaşamaması durumunda, üreticilerin gerekçeleri Bakanlıkça makul bulunursa, ulaşılan reel toplama oranı bir defaya mahsus olmak üzere kota oranı olarak kabul edilebilir.

Atık haline gelen II. grup piller için kota oranları ilk yıl %25, ikinci yıl %35, üçüncü yıl %50, dördüncü yıl %65, beşinci yıl %80 ve devamı yıllarda ise Bakanlığın belirleyeceği oranlarda uygulanır.”

Dördüncü maddeye göre pil grupları:

I. Grup Piller: Nikel kadmiyum ve cıva oksit piller hariç olmak üzere diğer piller.

II. Grup Piller: Nikel kadmiyum ve cıva oksit piller (Resmî Gazete, 2004).

DERNEKLER:

Akü için, AKÜDER ve TÜMAKÜDER, pil için TAP (Taşınabilir Pil Üreticileri ve İthalatçıları Derneği) dernekleri vardır. Arzu edildiği takdirde, TAP' ın web sitesine girerek atık pil toplama malzemesi istenebilir, atık pil toplama noktalarının yerleri öğrenilebilir ve form doldurarak topladığımız pillerin bulunduğumuz noktadan alınma-

sı sağlanabilir. Yine bu site üzerinden, bulunduğumuz yıl içinde ve 2004 yılından beri kaç kilo pil toplandığı takip edilebilir.

Türkiye’de Pil Geri Dönüşüm Tesisleri:

Pilleri geri dönüştürmedeki hedef, ağır metallerin toprağa, suya karışmasına engellemek, değerli metalleri tekrar kullanmak ve böylece ekonomik kazanç yaratmaktır (tap.org.tr, 2019a).

Atık pil geri kazanım tesisi, 12 Mayıs 2016 tarihinde Kartepe, Kocaeli’de TÜBİTAK MAM (Marmara Araştırma Merkezi) tarafından kurulmuştur. 300 ton/yıl kapasitesine sahiptir (Tubiitak, 2016). Atık pillerin geri dönüşümünden çinko, manganez, nikel, kadmiyum, lityum, gümüş, kobalt gibi metaller geri dönüştürülmektedir (tap.org.tr, 2019a)

Türkiye’de Akü Geri Dönüşüm Tesisleri:

2016 yılının Haziran ayı itibarıyla, Türkiye’deki lisanslı akümülatör geri kazanım tesisi sayısı 16 adettir. Atık akülerin teslim edilebileceği noktalar, AKÜDER derneğinin web sitesine girerek öğrenilebilir.

Türkiye’de Pil ve Akü Bertarafı:

Türkiye’nin 2014 yılında ithal ettiği pil miktarı 9.530 tondur. 9.000 tonu piyasaya sürülmüştür ve ancak 555 tonu bertaraf edilmiştir. Bunun %52’lik kısmı, Marmara Bölgesinde, %2’ lik en az kısmı ise Güneydoğu Anadolu bölgesinde toplanmıştır (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2016b).

Akülere gelince, ülkemizde 2012 yılında 59,5 bin ton, 2013 yılında 64 bin ton, 2015 yılında ise 71.444 ton atık akü toplanmış ve sadece 2015 yılında toplanan atık akülerden geri kazanılan kurşun miktarı 42.866 tondur. 2014 yılında iç piyasaya sürülen akü miktarı 100 bin ton’ dur (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2016a). Her ne kadar sene-

den seneye toplanan akü miktarı artsa da hala toplanamayan akü olduğu görülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER:

Atık piller çevre ve halk sağlığı için ciddi riskler oluşturmaktadır. Akıllı telefonlar, bilgisayarlar ve elektrikli otomobil kaynaklı pil ve akü üretimi yıldan yıla gitgide artmakta bu da geri dönüştürülmesi gereken pil ve akü miktarını arttırmaktadır. Üretim ile ilgili planlamanın yapıldığı bu dönemde üretim ortamında oluşacak olası risklerin, fabrika atıklarının oluşturacağı risklerin veya kullanım sonrası atık yönetiminde oluşabilecek sorunların göz önünde bulundurulduğu bir siyasi kararlılığa ihtiyaç bulunmaktadır.

Pil ve akü üretiminin artması, hammadde ihtiyacının artmasına neden olmakta bu da madencilik çalışmalarına yansımaktadır. Madencilik faaliyetleri, çevre felaketi ile sonuçlanabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı tüm ülkelerin politika üreticilerine çok iş düşmektedir.

Pil ve akülerin tamamının geri toplanamaması ve evsel atık olarak çöplerde olmaları, toplumların bu konularda farkındalığının artırılmasının yeterince yapılmadığının ve eğitime gereksinim olduğunun bir kanıtıdır. Eğitim programının içine dâhil edilmesi, kamu spotları, el broşürleri, şehirlerdeki belediye reklam tabelaları gibi müdahale araçları kullanılabilir. Bunun için sanayi, eğitim, medya, yerel yönetimler gibi kurumsal işbirliklerine gereksinim duyulacaktır.

KAYNAKÇA

- Akgök, Y. Z., & Şahiner, M. (2017). *Dünyada ve Türkiye’de Lityum*.
- ATSDR. (2012). *Toxicological profile for cadmium / Agency for Toxic Substances and Disease Registry*. Atlanta. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158838/pdf/Bookshelf_NBK158838.pdf
- Bar-Sela, S., Levy, M., Westin, J. B., Laster, R., & Richter, E. D. (1992). Medical findings in nickel-cadmium battery workers. *Israel Journal of Medical Sciences*, 28(8–9), 578–583.
- BloombergNEF. (2017a). China Is About to Bury Elon Musk in Batteries. Retrieved December 8, 2019, from <https://about.bnef.com/blog/china-is-about-to-bury-elon-musk-in-batteries/>
- BloombergNEF. (2017b). Germany to Take on Tesla With Gigafactory Rival. Retrieved December 8, 2019, from <https://about.bnef.com/blog/germany-to-take-on-tesla-with-gigafactory-rival/>
- Boğa, A. (2007). Ağır Metallerin Özellikleri ve Etki Yolları. *Arşiv*, 16, 218. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/25418>
- Caneb, G. (2019). Nikel. *Bilimsel Madencilik Dergisi*, EC(5), 85. Retrieved from <http://www.maden.org.tr/resimler/ekler/558.pdf>
- Çevre Koruma Dairesi. (2019). Atık Piler. Retrieved November 14, 2019, from <http://www.cevrekorumadairesi.org/solidwaste/tr-pages.php?no=31>
- Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. Atık Yönetimi Yönetmeliği (2015). Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/04/20150402-2.htm>
- Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. (2016a). *Sektörel Atık Kılavuzları / Atık Geri Kazanımı*. Retrieved from https://webdosya.csb.gov.tr/db/cygm/editedordosya/Atik_Aku_Geri_Kazanim_Kilavuzu.pdf

- Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. (2016b). *Ulusal Atık Yönetimi Eylem Planı 2023*. Retrieved from https://webdosya.csb.gov.tr/db/cygm/haberler/ulusal_at-k_yonet-m--eylem_plan--20180328154824.pdf
- Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. (2019). *Geri Kazanım ve Biz*.
- Chan, J. K. Y., & Wong, M. H. (2013). A review of environmental fate, body burdens, and human health risk assessment of PCDD/Fs at two typical electronic waste recycling sites in China. *Science of the Total Environment*, 463–464, 1111–1123. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.098>
- Çöp, E., Kültür, E., & Bakar, E. (2014). Metalik Civa Zehirlenmesi ve Nöropsikolojik Etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 25(1), 60–64. Retrieved from http://www.turkpsikiyatri.com/PDF/C25S1/8-13005_metalik_civa.pdf
- Coşkun, Ş. (2017). Gelecek Pilli Teknolojilerde, Peki Gezegenimiz Bunun İçin Yeterli mi. Retrieved November 14, 2019, from <https://www.tespam.org/gelecek-pilli-teknolojilerde-peki-gezegenimiz-bunun-icin-yeterli-mi/>
- DPT. (2001). *Metal Madenler Alt Komisyonu Kurşun-Çinko-Kadmiyum Çalışma Grubu Raporu*. Ankara. Retrieved from <http://www.maden.org.tr/meslegimiz/oik639.pdf>
- Ekonomi Bakanlığı. (2015). *İthalata olan bağımlılığın azaltılması programı eylem planı*. Ankara. Retrieved from http://odop.kalkinma.gov.tr/dokumanlar/2Ithalata_Olan_Bagimlilikin_Azaltilmasi_Programi.pdf
- Emek, Ö. A. (2019). *Büyük Menderes Nehrinde Avlanan Sazan Balıklarında Bazı Ağır Metal Düzeylerinin Araştırılması*. Adnan Menderes Üniversitesi. Retrieved from [http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11607/3658/Ömer Ali Emek Yüksek Lisans Tezi.docx?sequence=1&isAllowed=y](http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11607/3658/Ömer%20Ali%20Emek%20Yüksek%20Lisans%20Tezi.docx?sequence=1&isAllowed=y)
- Eröztürk, B. (2005). *Cep telefonu pillerinin asidik ortamda çözünülerek metal miktarlarının tespiti ve hidroksitleri şeklinde çöktürülmesi*. Retrieved from <https://polen.itu.edu.tr/bitstream/11527/8930/1/2580.pdf>

- European Commission. (2018). *Report on Raw Materials for Battery Applications*. Retrieved from <http://www.innoenergy.com/>
- Everyday Green. (2019). Battery Statistics. Retrieved November 12, 2019, from http://everyday-green.com/html/battery_statistics.html
- Friberg, L. (1950). Health Hazards in the Manufacture of Alkaline Accumulators with special reference to Chronic Cadmium Poisoning. A Clinical and Experimental Study. *Acta Medica Scandinavica*, (138), 240. Retrieved from <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19502703869>
- Gündüzalp, A. A., & Güven, S. (2016). Atık, Çeşitleri, Atık Yönetimi, Geri Dönüşüm ve Tüketici: Çankaya Belediyesi ve Semt Tüketicileri Örneği. *Sosyolojik Araştırmalar E-Dergisi*.
- Guo, X., Song, Y., & Nan, J. (2018). Flow evaluation of the leaching hazardous materials from spent nickel-cadmium batteries discarded in different water surroundings. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(6), 5514–5520. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0923-0>
- Güven, A., Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., & Timu, S. (2004). Metallerin Çevresel Etkileri-III. *Metaller Dergisi*, (138). Retrieved from https://www.metalurji.org.tr/dergi/dergi138/d138_6471.pdf
- Güvenli, K. (2011). *Kimyasalların Güvenli, Depolanması*. Retrieved from http://www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/IG7-kimyasal_depolama_rehberi.pdf
- Helvacı, C. (2018). lityum ve lityum minerallerinin kaynakları, yatakların dağılımı ve ekonomik önemi. In *71. Türkiye Jeoloji Kurultayı*. Retrieved from https://www.jmo.org.tr/resimler/ekler/b4ba9cb7a8019e3_ek.pdf
- Ibraheem, A. M., Mazhar, S. M., & Khan, N. (2017). Assessment of Heavy Metal Concentration of Groundwater in Veppanthattai Block, Perambalur District, Tamil Nadu. *World News of Natural Sciences*, (12), 21–26. Retrieved from www.worldnewsnaturalsciences.com

- ICF International. (2012). *Sulfuric Acid Handling*. Retrieved from [https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/Sulfuric acid report.pdf](https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/Sulfuric%20acid%20report.pdf)
- İSGİB. (2015). *Meslek Hastalıkları ve İşle İlgili Hastalıkları Tanı Rehberi*. Retrieved from <http://www.isgip.gov.tr/wp-content/uploads/2018/06/MESLEK-HASTALIKLARI-ve-İŞLE-İLGİLİ-HASTALIKLAR-TANI-REHBERİ.pdf>
- Kartal, G., Güven, A., Kahvecioğlu, Ö., & Timur, S. (2004). Metallerin Çevresel Etkileri-II. *Metalurji Dergisi*, (137), 46. Retrieved from https://metalurji.org.tr/dergi/dergi137/d137_4651.pdf
- Kartal, M. (2019). Asitler ve Bazlar. Retrieved December 27, 2019, from <http://debis.deu.edu.tr/userweb//mehmet.kartal/dosyalar/Asit-bazlar-I.pdf>
- Kılıç, N. (2011). *Atık pillerin toplanması neden gereklidir?* Ankara.
- Meta. (2018). Haber. Retrieved November 13, 2019, from <http://www.metanikel.com.tr/haber/zorlu-holding-gsr-capital-ile-imzaladigi-ortaklik-anlasmasiyla-gelecegi-belirleyecek-global-sirketler-ligine-adim-atti>
- Meta Nikel Kobalt A.Ş. (2017). Kobalt Üretimi. Retrieved November 14, 2019, from <http://www.metanikel.com.tr/kobalt-uretiyoruz>
- MTA Genel Müdürlüğü. (2019a). Kadmiyum. Retrieved November 14, 2019, from <http://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/kadmiyum>
- MTA Genel Müdürlüğü. (2019b). Kurşun. Retrieved November 14, 2019, from <http://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/kursun>
- MTA Genel Müdürlüğü. (2019c). Maden kullanım alanları. Retrieved November 14, 2019, from <http://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/maden-kullanim-alanlari>
- Nazmi ÇELEBİ, M. (2018). *KOBALT: ENERJİ SEKTÖRÜNÜN SİYAH İNCİSİ* (Vol. 26). Retrieved from <http://www.mta.gov.tr/v3.0/sayfalar/hizmetler/kutuphane/ekonomi-bultenleri/26/bulten15-20.pdf>

- Nordic. (2003). *Nordic Council of Ministers Cadmium Review*.
- NTV. (2018). Küçükçekmece'de yola sülfürik asit döküldü | NTV. Retrieved November 14, 2019, from <https://www.ntv.com.tr/turkiye/kucukcekmece-yola-sulfurik-asit-dokuldu,F-jIG7w9yE6Na4xvOpAFvA>
- Oruch, R., Elderbi, M. A., Khattab, H. A., Pryme, I. F., & Lund, A. (2014, October 5). Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *European Journal of Pharmacology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.042>
- Örün, E., & Songül Yalçın, S. (2011). *Kurşun, Civa, Kadmiyum: Çocuk Sağlığına Etkileri ve Temasın Belirlenmesinde Saç Örneklerinin Kullanımı Lead, Mercury, Cadmium: Effects on Child Health and Using Hair Samples in Determination of Exposure* (Vol. 3).
- Otorbayev, I. (2017). "Is the complete adoption of electric cars in our transport system possible and if so, what environmental effects will it bring?" Retrieved from https://www.doverbroecks.com/wp-content/uploads/2018/09/iskander_otorbayev_epq.pdf
- Özbolat, G., & Tuli, A. (2016). Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4), 502–521. <https://doi.org/10.17827/aktd.253562>
- Perkins, D. N., Brune Drisse, M. N., Nxele, T., & Sly, P. D. (2014, July 1). E-waste: A global hazard. *Annals of Global Health*. Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.10.001>
- Petersen, P. E., & Gormsen, C. (1991). Oral conditions among German battery factory workers. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 19(2), 104–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1991.tb00121.x>
- Resmî Gazete. Atık Pil ve Akümülatörlerin Kontrolü Yönetmeliği (2004). Retrieved from <https://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.7118&sourceXmlSearch=&MevzuatIliski=0>

- Seven, T., Can, B., Darende, B. N., & Ocak, S. (2018). *Hava ve Toprakta Ağır Metal Kirliliği Heavy Metals Pollution in Air and Soil. Ulusal Çevre Bilimleri Araştırma Dergisi, Sayı (Vol. 1).*
- Taner, A. C. (2018). Çin Küresel Eser ve Nadir Toprak Metalleri Marketi Hakimiyeti ile Global Evrimsel Elektrikli Otomobiller Kobalt ve Nikel İhtiyaçları Karşılanması. Retrieved December 23, 2019, from <https://www.fmo.org.tr/wp-content/uploads/2018/04/Cin-Kuresel-Eser-ve-Nadir-Toprak-Metalleri-Market-Hakimiyeti-ile-Global-Evrimsel-Elektrikli-Otomobiller-Kobalt-ve-Nikel-Ihtiyaclari-Karsilanmasi-1-1.pdf>
- tap.org.tr. (2019a). Atık Pillerin Bertaraf ve Geri Dönüşümü – Tap. Retrieved December 28, 2019, from <https://www.tap.org.tr/pil-atik-pil/sss/atik-pillerin-bertaraf-ve-geri-donusumu/>
- tap.org.tr. (2019b). Atık Pillerin Çevreye Etkileri – Tap. Retrieved November 14, 2019, from <https://www.tap.org.tr/pil-atik-pil/sss/atik-pillerin-cevreye-etkileri/>
- tap.org.tr. (2019c). Pil Üzerindeki İşaret ve Anlamlar. Retrieved November 14, 2019, from <https://www.tap.org.tr/pil-atik-pil/sss/pil-uzerindeki-isaret-ve-anlamlari/>
- TDD. (2019). *Deri Yama Testi Hasta Bilgilendirme Formu.* Retrieved from http://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/pdf/Nikel_bilgilendirme_2012.pdf
- The Advanced Rechargeable & Lithium Batteries Association. (2018). *The Batteries Report 2018.* Brussels. Retrieved from <https://www.rechargebatteries.org/wp-content/uploads/2018/05/RECHARGE-The-Batteries-Report-2018-April-18.pdf>
- The Guardian. (2018). Only 2% of lithium-ion batteries in Australia are recycled, report says. Retrieved December 28, 2019, from <https://www.theguardian.com/environment/2018/jul/17/only-2-of-lithium-ion-batteries-in-australia-are-recycled-report-says>
- Thornton, I., Rautiu, R., & Brush, S. (2001). Applications of Lead. In *Lead: The Facts* (p. 17). Ian Allan Printing. Retrieved from <https://www.ila-lead.org/UserFiles/File/factbook/chapter3.pdf>

- Tibet Nature Environmental. (2016). Lichu River Poisoned – Case of Minyak Lhagang Lithium Mine Protest. Retrieved November 14, 2019, from <http://www.tibetnature.net/en/lichu-river-poisoned-case-minyak-lhagang-lithium-mine-protest/>
- Tubitak. (2016). Türkiye'nin İlk "Atık Pil Geri Kazanım Tesisi" Açıldı. Retrieved November 14, 2019, from <http://mam.tubitak.gov.tr/en/node/1165>
- Tubitak. (2019). Elementlerin Bilimsel Verileri. Retrieved December 22, 2019, from http://www.bilimteknik.tubitak.gov.tr/sites/default/files/posterler/54x80_poster_kasim_2019_yeni_c0112565.pdf
- Ulusoy, M. (2016). Geleceğin Petrolü Lityum. *Metaller*, (178), 45. Retrieved from https://www.metaller.org.tr/dergi/dergi178/d178_4548.pdf
- USGS. (2019). *Mineral Commodity Summaries*. Retrieved from http://prd-wret.s3-us-west-2.amazonaws.com/assets/palladium/production/atoms/files/mcs2019_all.pdf
- Varela, J. (2017). Practical Methods in Li-ion Batteries: for Simplified Modeling, Battery Electric Vehicle Design, Battery Management System Testing and Balancing System Control. *Aalborg Universitetsforlag. PhD Series, Faculty of Engineering and Science*. <https://doi.org/10.5278/vbn.phd.eng.00003>
- WHO. (2000). Nickel General description. In *Air Quality Guidelines* (pp. 1–15). Copenhagen. Retrieved from http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/123080/AQG2ndEd_6_10Nickel.pdf
- WHO. (2008). *Outbreak of lead intoxication in Thiaroye sur Mer, Senegal WHO support mission*. Retrieved from [https://www.who.int/environmental_health_emergencies/events/Lead intoxication in Senegal - Mission executive summary EN2.pdf](https://www.who.int/environmental_health_emergencies/events/Lead%20intoxication%20in%20Senegal%20-%20Mission%20executive%20summary%20EN2.pdf)
- World Health Organization. (2017). *Recycling used lead-acid batteries: health considerations*. Retrieved from <https://www.who.int/publications-detail/recycling-used-lead-acid-batteries-health-considerations>

- Yavuz CI, Vaizoğlu SA, G. Ç. (2012). Hayatımızdaki Piller. *STED*, 21(6), 319–324. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/198320>
- Yıldırım, B. (2013). *Tekirdağ ili sahilllerinde avlanan su ürünlerinin ağır metal içeriklerinin belirlenmesi*. Retrieved from <http://acikerisim.nku.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/20.500.11776/797/0042512.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Yıldız, E. N. (2016). *TMMOB Maden Mühendisleri Odası*. Retrieved from http://www.maden.org.tr/resimler/ekler/ee2b04b62519620_ek.pdf
- Yolcu, B. M. (2013). *Atık Akü Pastalarından Elektrolitik Olarak Kurşun Geri Kazanımı*. İTÜ. Retrieved from <https://polen.itu.edu.tr/bitstream/11527/9085/1/13781.pdf>
- Yük Müh Maden Yük Müh Fizibilite Etütleri Daire Başkanlığı, J. (2018). *MADEN TETKİK VE ARAMA GENEL MÜDÜRLÜĞÜ*.



Bölüm 9

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Zeynep GÜMRÜKÇÜ¹

Elif HAŞİMOĞLU

Mert KARABAĞ

Erdinç SULUKAN

Emre BALABAN

GİRİŞ

Dental enfeksiyonlar, diş hekimliği pratiğinde sık karşılaşılan problemlerden birisidir ve genellikle düşük seviyeli lokal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle immün sistemi baskılanmış olan hastalarda hayati tehlikeye arz edebilecek ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Bu nedenle oral cerrahi işlemlerde enfeksiyon kontrolü önemli olmakla birlikte enfeksiyon kontrolünde asıl tedavi prensibi enfeksiyon kaynağının çıkartılması ve cerrahi drenajdır. Bunun yanı sıra enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesi için antibiyotik kullanımını gerektiren durumlar söz konusu olabilir.(1)

Antibiyotikler enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesinde kullanılan antimikrobiyaldir. Bakterisidal veya bakteriyostatik olarak sınıflandırılırlar. Bakterisidal grubu hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterileri öldürür. Bakteriyostatik antibiyotikler ise bakterilerin gelişmesini ve üremelerini durdurur. Tablo 1’de sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin listesi ve sınıflandırılması gösterilmiştir.(2)

| Bakterisidal Antibiyotikler | Bakteriyostatik Antibiyotikler |
|-----------------------------|--------------------------------|
| Beta-laktamlar | Makrolidler |
| Penisilinler | Eritromisin |
| Sefalosporinler | Klaritromisin |
| Karbapenemler | Azitromisin |
| Monobaktamlar | Klindamisin |
| Aminoglikozidler | Tetrasiklinler |
| Vankomisin | |
| Metronidazol | |
| Florokinolonlar | |

Tablo 1: Antibiyotiklerin sınıflandırılması

Penisilinler

Penisilinler odontojenik enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Penisilin V’den daha geniş bir spektruma sahip yarı sentetik bir penisilin olan amoksisilin, odontojenik enfeksiyonların kontrolünde sık-

lıkla kullanılır.(3, 4) Ludwig anjini ve yaygın orofasiyal sellülitler gibi, ciddi odontojenik enfeksiyonlarda mortaliteyi önemli derecede azalttığı görülmüştür.(5) Bakteriler, β-laktamaz enzimleri ile penisilinleri inaktive ederek bu ilaca karşı direnç gösterebilirler. Bu gibi durumlarda klavulanik asit ile kombine kullanılmaları önerilir.(6)

Linkozamidler

Linkomisin ve türevleri bakterilere, özellikle Gram pozitif olanlara ve ayrıca protozoonlara karşı biyolojik aktivite gösteren antibiyotiklerdir. Linkomisin ve yarı sentetik klorlu türevli klindamisin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır.(7)

Klindamisinlerin diğer antibiyotiklere göre anaeroblara (kronik enfeksiyon) karşı daha etkili olması bu ilaçları, özellikle inatçı anaerobik enfeksiyonlarda diğer antibiyotiklere göre daha iyi bir seçenek haline getirir. Kemige penetrasyonu kadar yumuşak dokuda da iyi dağılım gösterir. Klindamisin bağırsak florasını etkileyebilir ve K vitamininin emilimini önleyerek antikoagülasyonda bir artışa neden olabilir.(2)

Sefalosporinler

Sefalosporinler orofasiyal enfeksiyonlara karşı etkilidirler ancak sefalosporinaz üreten patojenler etkinliklerini azaltır. Çoğu sefalosporinin oral yolla zayıf absorpsiyonundan ve bakteriye zayıf nüfuz göstermesinden kaynaklı, dental enfeksiyonlarda rutin kullanımı azdır. Ayrıca penisilin alerjisi olan hastalarda çapraz alerjik reaksiyonlar gelişebilir.(8, 9)

Nitroimidazoller

Metronidazol anaeroblar üzerinde etkilidir ve diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılır. Metranidazol dişeti oluğu sıvısı ve serumda birikir. Metronidazolün, warfarinin birlikte uygulanmasıyla antikoagülan metabolizmada azalma görülebilir ve bunun sonucunda artan kanama potansiyeli oluşabilir. Eğer alkolle birlikte alınır-

sa, disulfiram benzeri etki yaparak bulantı ve kusma gibi şikayetler görülebilir.(6)

Florokinolonlar

Florokinolonlar bakterisidaldir ve DNA girazı inhibe ederek bakteriyel nükleik asit sentezini bloke ederler. Moksifloksasin dördüncü jenerasyon florokinolondur ve oral aeroblar ve anaeroblar üzerinde etkilidir. Diş hekimliğinde florokinolonlar, eğer hasta penisiline alerjikse veya eritromisinler ve klindamisine karşı önemli derecede gastrointestinal yan etki olduğu zaman tercih edilir.(8, 9) Kondrotoksisite oluşturmaları sebebiyle çocuklarda florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.(2)

Makrolidler

Eritromisinler genellikle bakteriostatiktir. Eritromisin bakteri hücre duvarına giremediği için, anaerobik odontojenik enfeksiyonlarda etkisizdir. Bu yüzden odontojenik enfeksiyonlarda çok sık tercih edilmez. Azitromisin ve klaritromisin dental enfeksiyonlarda eritromisine göre daha fazla kullanılır.(10)

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler geniş spektrumlu bakteriostatik antibiyotiklerdir. Doksisisiklin ve minosiklin, tetrasiklin grubunun semisentetik üyeleridir. Tetrasiklin oral yolla alındığında, dişeti oluğunda ya da periodontal cepte yüksek seviyelere ulaşır.(10) Tablo 2 ve 3' de erişkin ve pediatrik hastalar için sıklıkla tercih edilen antibiyotikler ve dozları verilmiştir.(11)

| ANTİBİYOTİK | DOZ |
|--------------|-----------------------------|
| Penisilin V | 6 saatte bir 500 mg |
| Amoksisilin | 8 saatte bir 500mg – 1000mg |
| Metranidazol | 8 saatte bir 500mg |
| Klindamisin | 6 saatte bir 150mg-300mg |

Tablo 2. Erişkin Hastalarda Odontojenik Enfeksiyonlarında Sıklıkla Kullanılan Antibiyotikler

| ANTİBİYOTİK | DOZ |
|--------------------------|--|
| Amoksisilin | <ul style="list-style-type: none"> • (düşük doz) 45mg/kg/gün 3×1 • (yüksek doz) 80-90mg/kg/ gün 3×1 • 5 ml süspansiyon, 125-250 mg |
| Amoksisilin+ Klavunat | <ul style="list-style-type: none"> • Doz : amoksisilin üzerinden 20 mg/kg/gün 2×1 • 200/28.5 mg/5ml Oral Süspansiyon • 400/57 mg/5ml oral fort süspansiyon içeren formları vardır. |
| Ampisilin | <ul style="list-style-type: none"> • 25-100mg/kg 3-4×1 (6-8 saat arayla) • Süspansiyon: bir ölçek (5ml), 250 Mg ampisilin içerir. |
| Ampisilin Sulbaktam | <ul style="list-style-type: none"> • Doz: ampisilin üzerinden 25-50 mg/kg/gün oral formları 2×1 (12 saat arayla) • İv formları günde 3-4×1 (6-8 saat arayla) |
| Klaritromisin | <ul style="list-style-type: none"> • Doz: İkiye bölünmüş olarak 15-30 mg/kg/gün'dür. |
| Azitromisin | <ul style="list-style-type: none"> • İlk olarak gün 10mg/kg sonra 4 gün daha 5mg/kg 1×1 • 5 ml süspansiyon, 200 mg |
| Sefotaksim | <ul style="list-style-type: none"> • 50-100mg/kg IV 1×1 verilir. |
| Seftriakson | <ul style="list-style-type: none"> • 50mg/kg *dan IV /IM1x1 • Menenjit menenjit veya şüphesiyle 2g kadar -100mg/kg • Olası bir safra artışı nedeniyle <4-6 haftadan küçük yeni doğanlarda kullanmayın. |

Tablo 3. Pediatrik hastalarda sıklıkla kullanılan antibiyotikler ve dozları

ORAL CERRAHİDE ENFEKSİYON KONTROLÜ VE ANTİBİYOTİK TERCİHLERİ

1. GÖMÜLÜ DİŞLER ve ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Gömülü dişlerin cerrahi olarak çıkarılmasında düşük bir enfeksiyon riski olmasına rağmen, çalışmalar antibiyotik kullanımının ameliyat sonrası ağrı ve enflamasyonu azalttığını göstermiştir.(12) Ameliyat öncesi 1-2 saat oral veya intravenöz reçete edilen pre-operatif antibiyotikler enfeksiyon riskini azaltır.

Esasen dişlerin cerrahi olarak çıkarılmasında amoksisilin preoperatif olarak kullanılmaktadır ve klindamisin veya metronidazol gibi diğer antibiyotik ilaçlarla karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmamıştır. (13)

Gömülü diş çekiminde antibiyotik kullanımının protokolü netlik kazanmamış olmakla birlikte son zamanlar-

da, çalışmaların çoğunda oral yoldan preoperatif profilaksi önerilmiştir. Cedrun ve ark. tarafından ameliyat sonrası amoksisilin uygulamasının pozitif etkiler doğurduğu gösterilmiştir. Monaco ve ark. genç hastalarda 3. molar ekstraksiyonunda ameliyattan 1 saat önce verilen 2 g amoksisilin enfeksiyon, ateş ve ağrı oranını azalttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca antibiyotik profilaksisinin alveoler osteit riskini azalttığı rapor edilmiştir. (12)

Moreno-Drada ve Gracia-Perdomo, diş çekimi sırasında antibiyotik kullanımının etkilerini araştıran 10 makaleyi incelemiş ve antibiyotiklerin diş çekimi yapılan hastalarda enfeksiyon insidansını belirgin düzeyde azalttığını rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak, amoksisilin gömülü dişlerin cerrahi olarak çıkarılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yan etkileri ve bakteriyel direnç riski göz önünde bulundurularak rutin antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.(14)

2. LOJ ABSELERİ ve ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Her bir fasiyal alan enfeksiyonunun kendine özgü klinik bulguları ve tedavi yöntemi mevcuttur. Bütün fasiyal alan enfeksiyonlarının tedavisindeki ortak prensipleri şu şekildedir:

- Medikal (antibiyotikler) tedavi,
- Cerrahi veya dental tedavi (insizyon ve drenaj, diş çekimi veya kanal tedavisi)
- Bunların kombinasyonu (11).

Dental enfeksiyonlarla en sık etkilenen fasiyal alanlar; submandibular, submental ve bukkal alanlardır. Daha az etkilenenler, mastikatör alan bölümleri, lateral faringeal ve temporal alanlardır. En az etkilenenler ise retrofaringeal ve kanin alanlarıdır.(15)

Fasiyal alanlara antibiyotiklerin diffüzyonu sınırlıdır. Ortalama dozlar yetersiz kalabilir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), derin boyun enfeksiyonları

için geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasını önermektedir.(16) Bunun yanında Varghese ve ark.nın yaptığı bir çalışma, kristalize penisilin ve metronidazol gibi dar spektrumlu antibiyotiklerin loj enfeksiyonlarında etkili olduğunu göstermektedir.

Apsenin birincil tedavisi drenaj olmasına rağmen antibiyotik tedavisi drenajla yeterince temizlenemeyen enfeksiyonların kontrolünde kullanılır. Dolayısıyla, yapılan kültür geniş spektrumlu bir antibiyotik kullanılmasını gerektirmedikçe, başlangıçta dar spektrumlu antibiyotik seçimi mantıklı görünmektedir.(17)

Boston Üniversitesi Oral ve Maksillofasial Cerrahi bölümünün yaptığı bir araştırmada 2009-2014 yılları arasında Boston Tıp Merkezinde Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi (OMS) servisi tarafından şiddetli baş boyun enfeksiyonu için tedavi edilen hastalarda klindamisin veya penisilin ve metranidazol ile antibiyotik uygulanması denmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmıştır: Birinci grup hastalar; intravenöz (IV) Klindamisin (her 8 saatte bir 600 mg) ve ikinci grup hastalar; IV Penisilin G (her dört saatte bir 2 milyon birim) ve IV Metronidazol (her 8 saatte bir 500 mg) ile tedavi edilmiştir. Bu çalışma Penisilin ve Metronidazol veya Klindamisin'in ampirik olarak birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında hala klinik olarak etkili ve pratik antibiyotik rejimlerini temsil ettiğini göstermiştir.(18)

3. İMPLANT CERRAHİSİ ve ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

3.1. İmplant Çevresi Hastalıkları

Günümüzde implant çevresi hastalıklar 2 şekilde incelenmektedir: Periimplant mukozitis ve periimplantitis. Periimplant mukozitis, fonksiyondaki bir implantın etrafındaki yumuşak dokuların enflamasyonu olarak tanımlanır. Periimplantitis ise yumuşak doku enflamasyonunun

yanı sıra implant çevresinde kemik kaybının da izlendiği durumdur ve geri dönüşü olmaz.(19)

3.2. İmplant Cerrahisi Öncesi ve Sonrası Antibiyotik Kullanımı

Literatürde sağlıklı bireylerde dental implant cerrahisi öncesi veya sonrasında profilaksi uygulanıp uygulanmamasına veya uygulanacak ise hangi tip antibiyotiğin hangi doz ve zaman aralığında kullanılacağına dair kesin veriler bulunmamaktadır.

Esposito ve ark. (20), pre-operatif olarak tek doz amoksisilin (2 gram) verdikleri veya antibiyotik kullanmadıkları hastalarda implantların ve protezlerin başarılarını ve post-operatif komplikasyonları değerlendirmişlerdir. Bulunan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir.

Bianhmed ve ark.(21) ise sadece preoperatif tek doz antibiyotik profilaksisi uygulanan vakalar ve preoperatif doza ilave olarak postoperatif 7 gün boyunca profilaksi uygulanan vakalarda ikinci cerrahiye kadar geçen sürede ağrı, ödem, yara kenarında açılma gibi komplikasyonları değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar uzun dönem antibiyotik kullanılmasının bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir.

Karaky ve ark.(22) ise preoperatif tek doz 2 g amoksisilin, preoperatif doza ilave olarak 5 gün boyunca günde üç kez 500 mg amoksisilin kullanan ve sadece post-operatif dönemde 5 gün boyunca günde 3 kez 500 mg amoksisilin ve klavulanik asit birleşimi ilaç kullanan hastalarda implant başarısını araştırmıştır. Birinci grupta %16.4, ikinci grupta %13.9 ve üçüncü grupta ise %14.8 oranında implant başarısızlığına rastlanmıştır.

Mazcocchi ve ark.(23) antibiyotik profilaksisi olmadan implant uygulanan vakalarda implant başarı oranı %96.4 olarak rapor etmişlerdir. Gynther ve ark.(24) profilaksi uygulanmayan ve preoperatif tek doz ile birlikte 10

gün boyunca profilaksi uygulanan grupta implant başarısı açısından fark bulmamışlardır.

4. SİNÜS LİFT CERRAHİSİ VE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Sağlıklı maksiller sinüs florası staphylococcus aureus, alfa ve beta hemolitik streptokok, bacteroides türleri, fusobacterium ve propionibacterium acnes gibi türleri içerir. (25)

Antibiyotik seçimi, membranın perforasyonu olması, maksiller sinüsün açıklığı ve akut sinüzit durumuna göre yapılır. Akut sinüzitli yetişkin hastalarda H. influenzae, M. catarrhalis, S. Aureus ve anaerobların varlığı tespit edilmiştir. Bu nedenle geniş spektrumlu amoksisilin (cerrahiden 1 saat önce 1 gr alınır) kullanımı uygun görülmüştür.

Eğer hastada kronik sinüs enfeksiyonu varsa amoksisilin/klavulanat potasyum önerilir.(26) Azalidler (azitromisin, klaritromisin) ya da klindamisin (cerrahiden 1 saat önce 300 mg) penisiline alerjisi olan hastalarda kullanılabilir. Penisilin VK'nın aktivite spektrumu dardır, bu nedenle amoksisilin sinüs enfeksiyonları için daha faydalıdır. (27)

Eğer penisiline alerjisi varsa: azitromisin ya da klaritromisin: ilk gün cerrahiden 1 saat önce 500 mg, sonra 3-10 gün için günde 1 kez 250 mg. (jenerik olarak 350 mg ve 500 mg tablet olarak sağlanır).(28) Veya klindamisin; ilk gün cerrahiden bir saat önce, sonra 3-10 gün için 6 saatte bir 150 mg dozunda verilir.

Antibiyotiğe sinüs cerrahisinden sonra devam edilmelidir. Çoğu akut bakteriyel rinosinüzitis (ABRS) vakasında antibiyotikler 10 gün uygulanır. Belirgin fark bulunamamıştır, fakat ABRS için 6-10 gün antibiyotik uygulamasıyla çözülme oranı 3-5 gün antibiyotik uygulamasıyla (azitromisin) karşılaştırıldığında tedaviden sonra 3 hafta kadar sürer.(10)

5. BRONJ ve OSTEOMYELITTE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

5.1. OSTEOMİYELİT

Osteomiyelit kemiğin medüller kısmının ve dolayısıyla kemik iliğinin, korteks ve periosteumunu da içerecek şekilde enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır.(29) Tedavi cerrahi tedavi ve antibiyotik tedavisinden oluşmaktadır.

1. Cerrahi Tedavi

Akut osteomiyelitlerin tedavisinde agresif cerrahi tedavinin rolü genellikle sınırlıdır. Cerrahi tedaviyle birlikte hiperbarik oksijen(HBO) tedavisi de uygulanabilir.(30)

2. Antibiyotik Tedavisi

Tedavide antibiyotikler, cerrahi müdahaleler ve destekleyici tedavilerin tek başına ve kombinasyon halinde uygulamalarından faydalanılır. Çenelerde görülen akut süpüratif osteomiyelit primer olarak antibiyotik tedavisiyle kontrol altına alınabilmektedir. Hastalığın erken safhasında başlanan uygun antibiyotik tedavisi ve etkenin ortadan kaldırılması ile enfeksiyon kronik safhaya geçmeden tamamen elimine edilebilir. Ancak, enfeksiyon kronik safhaya geçtikten sonra cerrahi tedavi enfeksiyonun kontrol altına alınmasında kritik rol oynamaktadır. (30) Osteomiyelitin genellikle dolaşım bozukluğu olan kemiklerde veya immünsüprese hastalarda olduğu göz önünde bulundurulduğunda, genel olarak yüksek doz antibiyotik kullanımı önerilmektedir ve kanda yeterli antibiyotik konsantrasyonunun sağlandığından emin olabilmek adına oral uygulamalardan ziyade intravenöz uygulamanın tercih edilmesi gerekmektedir. Hastalık etkeni bakterilere karşı etkinliğinden dolayı sıklıkla penisilin grubu antibiyotikler; penisiline alerjisi olan hastalarda ise klindamisin ve metronidazol tedavide iyi alternatifler olabilir. İzole edilen patojenlere göre tercih edilen antibiyotik rejimleri aşağıdaki gibidir.(29)

İzole edilen mikroorganizmada seçilecek tedavi alternatifleri:

- Penisilin duyarlı *S. aureus* için; Benzilpenisilin, Sefazolin, Klindamisin, Vankomisin.
- Penisilin rezistan *S. aureus* için; Nafsilin veya Sefazolin, ikinci kuşak Sefalosporin, Klindamisin, Vankomisin, Rifampisinle, Siprofloksasin veya Levofloksasin kombinasyonu, Metisilin
- Rezistan *S. aureus* için; Vancomisintecoplanin.
- Çeşitli Streptokoklar için; Benzilpenisilin, Klindamisin, Eritromisin, Vancomisin.
- Enterik gram (-) basiller için; Kinolonlar, üçüncü kuşak Sefalosporin.
- *Serratia spp*; *Pseudomonasaeruginosa* için; Piperasilin ve Aminoglikozidler, Sefepim veya Kinolon ve Aminoglikozidler.
- Anaeroblar için; Klindamisin, Ampisilin-Sulbaktam
- Gram (-) anaeroblar için; Metronidazol.
- Miks enfeksiyon (aerobik ve anaerobik) için; Ampisilin-Sulbaktam, İmipenem.

Kronik osteomyelitte antibiyotik tedavisinin süresi açısından oluşmuş ortak kanaat 4-6 haftalık tedavinin yeterli olacağı yönündedir. Daha uzun parenteral veya oral antibiyotik tedavisinin altı haftalık uygulamaya bir üstünlüğü gösterilememiştir. Klinik çalışmalarda gösterilen yetmezlikler, genellikle ya yetersiz debridmanın ya da rezistan suşların varlığının sonucudur.(31)

Mümkün olan durumlarda ampirik antibiyotik vermek yerine ilgili bölgeden örnek alınıp antibiyogram yapılması ve bu doğrultuda antibiyotik verilmesi her zaman daha doğru bir yaklaşım olacaktır.(29)

Akut osteomyelitlerde klinik belirtiler tamamen ortadan kalkana kadar intravenöz antibiyotik uygulamaya devam edilmeli ve ardından enfeksiyonun tamamen

ortadan kalktığından emin olunabilmesi için de ilave oral antibiyotik uygulaması verilmelidir. Kronik osteomyelitlerde ise ameliyattan sonra yara iyileşmesi tamamlanana kadar intravenöz antibiyotik uygulaması tavsiye edilir. Hatta rekürrens riskinin en aza indirgenmesi için intravenöz uygulama sonrası oral uygulama da tavsiye edilmektedir. Eğer tedavinin başarısızlığına işaret eden, geçmeyen postoperatif ağrı, pü çıkışı ve agresif antibiyotik uygulamasına rağmen uygun olmayan yara iyileşmesi gibi bulgular varsa, antibiyotik rejiminin değiştirilmesi ve hatta yeniden cerrahi müdahale yapılması gerekmektedir.(29)

5.2. BRONJ

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), 2009 yılında yayınladıkları makalede, daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelelerinde 8 haftadan uzun süren ekspozite kemik görüntüsünü ‘bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ) olarak tanımlamıştır.(32) AAOMS, 2014 yılında, bisfosfonata bağlı çene osteonekrozunun (BRONJ) terimi yerine; ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) teriminin kullanılmasını önermiştir. Bu değişim; antirezortif ve antianjiogenik ilaç tedavisiyle ilişkili maksilla ve mandibulayı içeren osteonekroz olgularının artan sayısı ile desteklenmektedir.(33) Bu tanımına göre hastalar ;

- Antirezortif veya antianjiogenik ajanlarla tedavi görmüş ya da görmekte olmaları
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan fazla süren intraoral veya ekstraoral sondalanabilir fistülü olan kemik veya ekspozite kemik durumuna sahip olmaları
- Çenede radyasyon terapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları

durumlarının tamamına içeriyorlar ise MRONJ olarak kabul edilebilirler.

MRONJ, bifosfonat tedavisinin bilinen ve zaman zaman ciddi yan etkilere sebep olabilen klinik bir problemidir. Her ne kadar tedavi, önerileri mevcut olsa da MRONJ için henüz standart bir tedavi protokolü oluşturulmamıştır. Genel olarak MRONJ tedavisi için iki tip tedavi yaklaşımı mevcuttur. Bunlardan ilki konservatif yaklaşım iken, diğeri ise ciddi olgularda nekrotik ve ekspozite kemiğin çıkarılmasından sonra mikrobiyal kontaminasyonu engellemek için sıkıca dokunun kapatılması olan daha agresif bir yaklaşımı içerir.(34)

Evreleere göre tedavi yöntemleri ise şöyledir;

Evre 0: Ağrı medikasyonu ve antibiyotiği içeren sistemik tedavi

Evre 1: Antibakteriyel ağız yıkama

Klinik takip

Hasta eğitimi ve devam eden ilaç(antirezorbtiif, antianjiyojenik) tedavisi için doktoru ile konsültasyon

Evre 2: Oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi

Oral antibakteriyel ağız gargarası

Ağrı kontrolü

Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak için yüzeyel debridman

Evre 3: Antibakteriyel ağız gargarası

Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü

Uzun dönem ağrı ve enfeksiyonu hafifletmek adına cerrahi debridman/ rezeksiyon

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneğinin 2014 yılında yayınladığı bildiriye göre ilaç kullanımına bağlı çene nekrozlarında uzun süreli antibiyotik kullanım endikasyonu mevcuttur. Tedavide ilk tercih olarak amoksisilin önerilmektedir. Amoksisilin kullanımının mümkün olmadığı durumlar için Klindamisin önerilmiştir.(35)

Tetsuya Ikeda ve arkadaşları(36) yaptıkları çalışmada ekspoze, enfekte kemik veya intraoral/ekstraoral fistülü olan tüm hastalarda sitofloksasin (STFX)'in etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmada 14'ü kanser, 6 tanesi osteoporoz olan 20 BRONJ hastası incelenmiştir. Hastaların %90'ında yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerle tedavi başlanmıştır. Ayrıca tüm hastalara STFX tedavisi uygulanmıştır. Daha sonra epitelizasyon oluşumunun takibi için her hafta kontroller yapılmıştır.

Lezyonda kemik ekspoza görülme bile STFX tedavisinin başlangıcından sonraki 4 hafta içinde epitelizasyon görülmeyen olgularda cerrahi tedavi önerilmiştir. Evre 2 ve 3 BRONJ olan 20 vakanın 19'u 2-10 haftalık STFX tedavisinden sonra remisyon veya iyileşme fazına girerek cevap vermiştir. On üç vakada cerrahi tedavi yapılırken, yedi hastada cerrahi tedaviye gerek kalmamıştır. Her hastada yaygın kullanılan antibiyotiklere direnç gösteren en az bir bakteri türüne rastlanmıştır. Tüm hastalardan izole edilen türlerin hepsi ise STFX'e duyarlı bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar; minör cerrahi tedavi olsun veya olmasın STFX'in yaygın kullanılan antibiyotiklere direnç gösteren enfeksiyonlarda kullanımının, BRONJ hastalarında enfeksiyon kontrolünde yüksek oranda başarı gösterdiğini ve hastaların %95'inde remisyon veya tam iyileşmeye yol açtığını göstermektedir. (36)

6. MAKSİLLOFASİYAL TRAVMALAR ve ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Günümüzde maksillofasiyal travmalarla çok sık karşılaşılmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda maksillofasiyal bölgede en sık mandibula fraktürlerinin görüldüğü bildirilmiştir. Mandibula fraktürlerine bağlı oluşan komplikasyonlar ve enfeksiyon riski diğer fraktürlere oranla oldukça yüksektir. Bu nedenle mandibula fraktürlerinin tedavisinde profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. (37)

Andreasen ve ark. yaptığı bir çalışmada antibiyotik verilen gruplarda mandibular kırıklara bağlı oluşan enfeksiyon oranında kontrol gruplarına göre 3 kat azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmada aynı etkiye sahip çeşitli antibiyotikler kullanılmıştır. “Tek doz” rejiminin veya 1 günlük tedavi dozunun, 7 günlük tedaviye göre benzer veya daha iyi bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. (38)

Lovato ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ise hastalar 2 gruba ayrılıp, ilk gruba postoperatif dönemde sadece ilk 24 saatte; ikinci gruba ameliyat sonrası dönemde 24 saatten 10 güne kadar değişen periyotlarda antibiyotik verilmiştir. Uzun süreli postoperatif antibiyotik grubunda 75 denekten 8’inde (% 10,67) enfeksiyon gelişmiştir. Perioperatif antibiyotik grubunda 75 denekten 10’unda (% 13,33) enfeksiyon gelişti. Yapılan istatistiksel analiz ile oranlardaki bu farkın anlamlı olmadığını göstermiştir $P = 0.8$).

Sonuç olarak postoperatif profilaktik antibiyotik kullanımının, komplike veya komplike olmayan mandibula kırıklarının cerrahi tedavisinde postoperatif enfeksiyon oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını gösterilmiştir. (39)

7. ORTOGNATİK CERRAHİ VE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Ortognatik cerrahi, oral ve maksillofasyal cerrahide dentofasiyal deformitelerin tedavisinde en sık uygulanan cerrahi girişimdir. Sıklıkla uygulanan cerrahi prosedürler bir dizi insizyon ve osteotomi hattı içerir. Bu yüzden işlem öncesinde, sırasında ve sonrasında oluşabilecek enfeksiyon riskini düşürmek için antibiyotik profilaksisi uygulanmaktadır. Her ne kadar antibiyotik profilaksisi protokolleri daha önce tarif edilmiş olsa da ortak bir konsensus oluşturulamamıştır. (40)

Ameliyat sonrası enfeksiyona neden olduğu tespit edilen bakteriler üzerine yapılan çalışmalara dayanarak;

- Penisilin gibi beta-laktam grubunun bir üyesinin kullanımı (Klavulanat ile ya da Klavulanat olmaksızın)
- Ampisilin içeren veya içermeyen intraoral amoksisilin kullanımı
- Sefalosporin grubunun bir üyesinin kullanımı önerilmiştir.

Amoksisilin veya ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit veya penisilin, amoksisilin-klavulanik asit veya sefuroksim kullanımları arasında enfeksiyon oranında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.(41)

Lindeboom ve ark. ortognatik cerrahi yapılırken klindamisine uygulamasının enfeksiyon insidansını azalttığını rapor etmişlerdir. (42) Spaey ve ark. (40) enfekte vakalarda bulunan mikroorganizmaların amoksisilin-klavulanat ve klindamisine duyarlı olmasına rağmen, sefazoline dirençli olduklarını göstermiştir.

Baskın oral patojen olan streptokok, klindamisine (% 16) kıyasla penisilinlere (% 3) daha düşük direnç göstermiştir. Classen ve ark. operasyondan 2 saat önce antibiyotik profilaksisinin uygulanmasının yara enfeksiyonu oranını düşürdüğünü rapor etmişlerdir. (43)

Bununla birlikte, kısa süreli ve uzatılmış veya uzun süreli antibiyotik profilaksisi gibi ortognatik cerrahi ile kullanılan antibiyotiklerin dozu ve süresi için önerilen farklı rejimler önerilmiştir.(44)

Ortognatik cerrahi için preoperatif antibiyotik profilaksisi önerilmektedir, çünkü çalışmaların çoğunda penisilin, amoksisilin veya amoksisilin-klavulanik asit önerilmiştir. Bu veriler cerrahi insizyondan önce dolaşımdaki antibiyotik konsantrasyon seviyesini arttırmayı amaçlayan antibiyotik reçetesi kavramı ile aynı mantıktadır.

Penisilin, oral mikroorganizmalara karşı etkilidir. Ancak tedavi süresi ile ilgili yapılan çalışmalar arasında

farklar olduğunu rapor etmişlerdir. Enfeksiyon riski, mikroorganizmalar ve antibiyotik rejimleri ile ilgili çalışmalara dayanarak penisilin, preoperatif doz ile birlikte ameliyat sonrası kısa süreli kullanımının ortognatik cerrahi için uygun olduğu tavsiye edilmektedir. Bu durumda ameliyat sonrası uzatılmış doz gereksiz olabilmektedir.(44)

8. ENDODONTİK ENFEKSİYONLAR VE ANTİ-BİYOTİK TEDAVİSİ

Endodontik kökenli enfeksiyonların çoğunluğu antibiyotik gerekmeden tedavi edilir. Bununla birlikte antibiyotikler immün sistemi zayıflamış hastalarda enfeksiyonun kontrol altına alınmasına ve fokal enfeksiyonların yayılmasının engellenmesine yardımcı olabilir ve endodontik enfeksiyon vakalarının yönetimi için önemli bir yardımcı olarak görülebilir. Akut apseler ve selülit için daha önce tartışılan sistemik antibiyotiklerin endikasyonlarına ek olarak, rutin endodontik tedavi sırasında immunsupresif hastalarda ve bazı durumlarda intrakanal prosedürlerin uygulanmasından sonra çözülmeyen ısrarlı eksüdasyon varsa veya avulse olmuş dişlerde replantasyondan sonra antibiyotikler reçete edilebilir.

Apse de dahil olmak üzere endodontik enfeksiyonlarla ilgili olan bakteriyel türlerin çoğu penisilinlere duyarlıdır, bu da penisilinleri ilk tercih edilen ilaç haline getirir. (3, 45, 46) Antibiyotik kullanımı ciddi enfeksiyonlar veya profilaksi ile sınırlı olduğu için, geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahip ve iyi absorbe edilen yarı sentetik bir penisilin olan amoksisilin kullanımı akıllıca görünmektedir.

Hayatı tehdit edici durumlar dahil daha ciddi vakalarda, amoksisilin ile klavulanik asit veya metronidazolün birleştirilmesi, penisiline dirençli suşları içerecek şekilde genişletilmiş etki spektrumunun bir sonucu olarak optimum antimikrobiyal etkilerin elde edilmesi için gerekli

olabilir. Penisiline alerjisi olan hastalarda veya amoksisilin tedavisine dirençli durumlarda klindamisin kullanılır. Klindamisin oral anaeroblara karşı güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. (47)

9. ANTİBİYOTİK PROFLAKSİSİ GEREKTİREN DURUMLAR VE ENFEKTİF ENDOKARDİT

Enfektif Endokardit (EE), doğal veya protetik kalp kapağını, kalp çevre dokularını etkileyen, mural endokardın ve kalp içi cihazların mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen enfeksiyonu olarak tanımlanır. EE'in teşhis ve tedavisinde oldukça ilerleme sağlanmasına rağmen, hastalığın seyrinde halen yüksek morbidite ve mortalite oranları mevcuttur.(48)

Hasarlı bölgede trombosit ve fibrin birikimi meydana gelmekte ve *non-bakteriyel trombotik endokardiyal lezyonlar (vejetasyon)* oluşmaktadır. Daha sonra bakteriyemilerle bu vejetasyon alanlarına mikroorganizmalar yerleşebilmekte ve EE'e neden olabilmektedir. (49, 50)

Bakteriyemi en basit tanımıyla, steril olarak kabul edilen kan dolaşımında, bakterilerin bulunması şeklinde tarif edilmektedir. Diş tedavileri ve ağız dokularını ilgilendiren diğer tedaviler oral ortamda bulunan yaralar oral kaynaklı bakteriyeminin en sık rastlanan nedenleridir.

EE'in tedavisi

EE'nin tedavisinde ilk seçenek uygun antibiyotiklerin verilmesidir. Kan kültürü yapılmasını takiben belirlenen etken mikroorganizmaların duyarlı olduğu antibiyotik/antifungal türü seçilerek oral ya da intravenöz yolla hastaya verilmektedir.

Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar; aminoglikozitler vankomisin, teicoplanin, penisilinler, linezolid, daptomisin, sefalosproinerler, flucloxacillin, gentamisin, doksisisiklin, hidrokinolonlar gibi antibiyotikler ya da flukanazol, amfoterisin B, itrakanazol gibi antifungal ilaçlardır.(51)

Klinik olarak stabil olmayan bir EE durumunda kültür sonucu beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisine başlanmaktadır. Cerrahi girişim ile enfekte materyal ortamdaki uzaklaştırılması ve apse drenajı yapılması da tedaviye katkı sağlamaktadır. EE'e neden olan çok çeşitli mikroorganizma bulunduğu için kişiye ve duruma özel tedavisi söz konusu olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. (52)

Antibiyotik profilaksisi rejimleri tablolar ile gösterilmiştir (53);

| DURUM | AJAN | YETİSKİN DOZU | COCUK DOZU |
|--|--|---------------------------|----------------------------------|
| Oral | Amoksisilin | 2 g | 50 mg/kg |
| Oral Kullanım Kontrendike | Ampisilin Sefaleksim/ Seftriakson | 2 g IM/IV 1 g IM/IV | 50 mg/kg IM/IV 50 mg/kg IM/IV |
| Penisilin Alerjisi | Sefaleksim Klindamisin Aziromisin Klaritromisin | 2 g 600 mg 500 mg | 50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg |
| Oral Kullanım Kontraendike ve Penisilin Alerjisi Varlığı birlikte | Sefazolin/ Seftriakson veya Klindamisin | 1 g IM/IV 600 mg IM/IV | 50 mg/kg IM/IV 20 mg/kg IM/IV |

KAYNAKÇA

1. Gill Y, Scully C. Orofacial odontogenic infections: review of microbiology and current treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1990;70(2):155-8.
2. Holmes CJ, Pellecchia R. Antimicrobial therapy in management of odontogenic infections in general dentistry. *Dental Clinics*. 2016;60(2):497-507.
3. Khemalelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2002;94(6):746-55.
4. Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *Journal of Endodontics*. 2003;29(1):44-7.
5. Owens B, Schumann N. Ludwig's angina: historical perspective. *The Journal of the Tennessee Dental Association*. 1993;73(1):19.
6. Bayındır Y. Dental infeksiyonlarda doğru antibiyotik kullanımı. *Journal of Inonu University Medical Faculty*. 2010;10(4):213-6.
7. Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical pharmacology*. 2017;133:20-8.
8. Flynn TR, Shanti RM, Levi MH, Adamo AK, Kraut RA, Trieger N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;64(7):1093-103.
9. Sato FRL, Hajala FAC, Freire Filho FWV, Moreira RWF, de Moraes M. Eight-year retrospective study of odontogenic origin infections in a postgraduation program on oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):1092-7.
10. Weinberg MA, Froum SJ, Segelnick S. *The dentist's drug and prescription guide*: Wiley Online Library; 2012.

11. Swift JQ, Gulden WS. Antibiotic therapy--managing odontogenic infections. *Dental Clinics of North America*. 2002;46(4):623-33.
12. Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(7):1467-72.
13. Halpern LR, Dodson TB. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(2):177-85.
14. Bezerra TP, Studart-Soares EC, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SHB, Fonteles CSR. Prophylaxis versus placebo treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a split-mouth, double-blind, controlled, clinical trial with amoxicillin (500 mg). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69(11):e333-e9.
15. Peker E, Karaca İR. Odontojenik enfeksiyon kaynaklı fasyal alan apseleri. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2012;29(2):129-37.
16. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(10):e51-e77.
17. Varghese L, Mathews SS, Antony Jude Prakash J, Rupa V. Deep head and neck infections: outcome following empirical therapy with early generation antibiotics. *Tropical doctor*. 2018;48(3):179-82.
18. Bhagania M, Youseff W, Mehra P, Figueroa R. Treatment of odontogenic infections: An analysis of two antibiotic regimens. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2018;8(2):78-81.

19. Türkoğlu O. İmplant Çevresi Hastalıkları: Peri-implant Mukositis Ve Peri-implantitis. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi.38(1):21-31.
20. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, et al. Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. Eur J Oral Implantol. 2010;3(2):135-43.
21. Binahmed A, Stoykewych A, Peterson L. Single preoperative dose versus long-term prophylactic antibiotic regimens in dental implant surgery. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2005;20(1).
22. Karaky A, Sawair FA, Al-Karadsheh OA, Eimar HA, Algarugly SA, Baqain ZH. Antibiotic prophylaxis and early dental implant failure: a quasi-random controlled clinical trial. Eur J Oral Implantol. 2011;4(1):31-8.
23. Mazzocchi A, Passi L, Moretti R. Retrospective analysis of 736 implants inserted without antibiotic therapy. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2007;65(11):2321-3.
24. Gynther GW, Köndell PÅ, Moberg L-E, Heimdahl A. Dental implant installation without antibiotic prophylaxis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 1998;85(5):509-11.
25. Hamad WA, Matar N, Elias M, Nasr M, Sarkis-Karam D, Hokayem N, et al. Bacterial flora in normal adult maxillary sinuses. American journal of rhinology & allergy. 2009;23(3):261-3.
26. Tasoulis G, Yao SG, Fine J. The maxillary sinus: challenges and treatments for implant placement. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995). 2011;32(1):10-4, 6, 8-9.
27. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2015;152(2_suppl):S1-S39.

28. Farhat FF, Kinaia B, Gross HB. Sinus bone augmentation: a review of the common techniques. *Compendium of continuing education in dentistry* (Jamesburg, NJ: 1995). 2008;29(7):388-92, 94-7.
29. Bruder E, Jundt G, Eyrich G. Pathology of osteomyelitis. *Osteomyelitis of the Jaws*: Springer; 2009;121-33.
30. Öztürk DN, Karaca İR. Çenelerde Görülen Osteomyelit. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*.164-9.
31. Jorge LS, Chueire AG, Rossit ARB. Osteomyelitis: a current challenge. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(3):310-5.
32. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):2-12.
33. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(10):1938-56.
34. Mücke T, Mitchell DA. Local and Microvascular Free Flaps in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws*: Springer; 2015;93-101.
35. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Position Paper. 2014 Update.
36. Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T, Kohno N. Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. *Bone*. 2015;73:217-22.
37. Kyzas PA. Evidence-based oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(5):973-86.

38. Andreasen JO, Jensen SS, Schwartz O, Hillerup Y. A systematic review of prophylactic antibiotics in the surgical treatment of maxillofacial fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;64(11):1664-8.
39. Lovato C, Wagner JD. Infection rates following perioperative prophylactic antibiotics versus postoperative extended regimen prophylactic antibiotics in surgical management of mandibular fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(4):827-32.
40. Spaey YJ, Bettens RM, Mommaerts MY, Adriaens J, Van Landuyt HW, Abeloos JV, et al. A prospective study on infectious complications in orthognathic surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2005;33(1):24-9.
41. Kang S-H, Yoo J-H, Yi C-K. The efficacy of postoperative prophylactic antibiotics in orthognathic surgery: a prospective study in Le Fort I osteotomy and bilateral intraoral vertical ramus osteotomy. *Yonsei Medical Journal*. 2009;50(1):55-9.
42. Lindeboom JA, Baas EM, Kroon FH. Prophylactic single-dose administration of 600 mg clindamycin versus 4-time administration of 600 mg clindamycin in orthognathic surgery: A prospective randomized study in bilateral mandibular sagittal ramus osteotomies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;95(2):145-9.
43. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(5):281-6.
44. Danda AK, Ravi P. Effectiveness of postoperative antibiotics in orthognathic surgery: a meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69(10):2650-6.
45. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000;90(5):600-8.

46. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiology and Immunology*. 2007;22(4):285-8.
47. Lakhssassi N, Elhajoui N, Lodter JP, Pineill JL, Sixou M. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiology and Immunology*. 2005;20(4):244-52.
48. Sucu M, Davutoğlu V, Özer O, Aksoy M. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary hospital in the South-East Anatolia Region. *Congestive heart failure*. 2010;23:31.9.
49. Keçeli HG, Hatipoğlu H, Aydemir H. Diş Hekimliği ve Enfektif Endokardit. *Güncel Bir Bakış*. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi.34(1):17-26.
50. Wilson W. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;118:887-96.
51. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(2):269-89.
52. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis: II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *The Journal of Clinical Investigation*. 1974;53(3):829-33.
53. Antibiotic Prophylaxis. Guideline 2017 Update.



Bölüm 10

EROZYON NEDENİYLE DİŞ SERT DOKULARINDA OLUŞAN DEMİNERALİZASYONU DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Ayça SARIALIOĞLU GÜNGÖR¹

¹ Uzman diş hekimi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi AD, İstanbul, TÜRKİYE

Giriş

Dental erozyon, her yaş grubundaki bireylerde görülebilen ve dişlerde onarılamaz bir hasara neden olduğu için günümüzde giderek artan bir endişe durumudur (Lussi, Hellwig, Zero, & Jaeggi, 2006). Erozyonda, diş sert dokularındaki ilerleyici ve geri dönüşümü olmayan madde kaybı, bakterileri içermeyen, asitlerden çözünme yoluyla meydana gelen kimyasal bir işleme bağlı olarak görülür (Barron, Carmichael, Marcon, & Sandor, 2003; Gandara & Truelove, 1999; Vartanian, Schwartz, & Brownell, 2007). Diş erozyonu ile ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak genellikle zordur. Çünkü her çalışmada farklı muayene standartları ve puanlama sistemleri kullanılmıştır ve incelenen örnekleme yöntemleri ile değerlendirme grupları karşılaştırılmaz (Lussi et al., 2006). Yapılmış çalışmalar kalitatif, kantitatif veya *in-vitro*, *in vivo* teknikler olmak üzere sadece seçili tekniklere odaklanmıştır (Azzopardi, Bartlett, Watson, & Smith, 2000; Barbour & Rees, 2004; Field, Waterhouse, & German, 2010; Schlueter, Hara, Shellis, & Ganss, 2011).

Makalede, dental erozyonu değerlendirmek için farklı teknikler gözden geçirilip bu tekniklerin avantajları ve dezavantajları tartışılıp, dental erozyon çalışmalarındaki en son eğilimler derlenmiştir.

Erozyonu değerlendirmek için çeşitli teknikler aşağıdaki başlıklar altında sınıflandırılmıştır:

- I. *İn-vitro* teknikler (Tablo 1)
- II. *İn-vivo* teknikler (Tablo 2)
- III. *İn-vitro/ in-vivo* teknikler (Tablo 3)

| No. | Metot | Kalitatif/Kantitatif Analiz |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 1 | Taramalı Elektron Mikroskobu | Kalitatif |
| 2 | Yüzey Profilometre | Kantitatif |
| 3 | Temassız Lazer Profilometre | Kantitatif |
| 4 | Polarize Işık Mikroskobu | Kalitatif |

| | | |
|----|---|------------------|
| 5 | Temassız Konfokal Lazer Taramalı Mikroskopu | Kalitatif |
| 6 | Taramalı Akustik Mikroskop | Kantitatif |
| 7 | İkincil İyon Kütle Spektroskopisi | Semi-kantitatif* |
| 8 | İyodür Geçirgenlik Testi | Semi-kantitatif* |
| 9 | Transvers Mikroradyografi | Kantitatif |
| 10 | Temaslı X-ray Mikroradyografi | Kantitatif |
| 11 | İyon Kromatografisi | Kantitatif |
| 12 | Mikrodensitometrik Tarama | Semi-kantitatif* |

Tablo-1: İn-vitro Teknikler

*Semi-kantitatif Analiz: Doğrudan ölçümün mümkün olmadığı durumlarda dental erozyonun yaklaşık ölçümlerini kesin bir ölçüm yerine verir.

| No. | Metot | Kalitatif/Kantitatif Analiz |
|-----|---|-----------------------------|
| 1 | Klinik Muayene ve Fotoğraf Kullanılması | Kalitatif |
| 2 | İndeksler | Kalitatif |
| 3 | Kolorimetrik Prosedürler | Kantitatif |

Tablo-2: İn-vivo Teknikler

| No. | Metot | Kalitatif/Kantitatif Analiz |
|-----|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | Kantitatif Işık Kaynaklı Floresans | Semi-Kantitatif |
| 2 | Optik Koherens Tomografi | Semi-Kantitatif |
| 3 | Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi | Kantitatif |
| 4 | Dijital pH Metre | Kantitatif |
| 5 | Mikroindentasyon ve Nanoindentasyon | Kantitatif |
| 6 | Ultrasonikasyon ve Kimyasal Analiz | Kantitatif |

Tablo-3: İn-vitro/ in-vivo Teknikler

I. İn-vitro Teknikler

Erozyona bağlı diş yüzey kaybının kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirilmesi, araştırmacılar için her zaman zorlayıcı olmuştur. İn-vitro çalışmalar, in-vivo tekniklere kıyasla diş kaybının ölçülmesinde daha fazla hassasiyet, özgüllük ve doğruluk sağlayan teknikler sunmaktadır. Bununla birlikte, in-vitro çalışmalar, ağız içi koşulları taklit edebilir ancak tam olarak yansıtamaz.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM uygulaması, dental sert doku kaybını *in-vitro* olarak belirlemek için kullanılan ilk tekniklerden biridir. SEM görüntüleri, numunenin yüzey yapısını anlamak için yararlı olan karakteristik bir üç boyutlu görüntü verir (Field et al., 2010). SEM araştırmaları, çeşitli ajanların mineral çözünmesinden kaynaklanan yüzeySEL çökeltilerin etkilerini ortaya koymak için kullanılmıştır. Bu araştırmalar, farklı şekillerde etki eden asitler, florürün anti-eroziv etkisi veya aşınmış minede remineralizasyon ve sert doku oluşumunu indükleyici etkisi olan çeşitli ajanların etkileri üzerine olabilir (Eisenburger, Addy, Hughes, & Shellis, 2001; Ganss, Schlueter, Hardt, Schattenberg, & Klimek, 2008; Jitpukdeebodintr, Chuenarom, Muttarak, Khonsuphap, & Prasattakarn, 2010; Joshi, Patil, & Patil, 2010; Willershausen, Schulz-Dobrick, & Gleissner, 2009). Çevresel SEM'de (ESEM), numune yüzeyinin hazırlanması (kesme, taşlama ve cilalama) gerekmez, böylece artifakt riski en aza inmiş olur (Jaeggi, Gruninger, & Lussi, 2006).

SEM, hem mine hem de dentinde erozyon ile ilişkili ultramikroskopik yüzey değişikliklerini kalitatif olarak değerlendirmek için en sık kullanılan cihazlardan biridir (Az-zopardi, Bartlett, Watson, & Sherriff, 2004; Cheng, Wang, Cui, Ge, & Yan, 2009). Tükrük pelikülünün ve dental plağın, altta kalan mine yüzeylerini asidik çözünmeden korumadaki etkinlikleri de SEM ile değerlendirilebilir (Cheung, Zid, Hunt, & McIntyre, 2005; M. Hannig & Balz, 1999). Yüzey boyutunun 1 nm'den küçük olduğu örneklerden çok yüksek çözünürlükteki görüntüler elde edilebilir. SEM araştırmaları, cilalı ya da cilasız doğal yüzeylerde altın kaplama işlemi uygulandıktan sonra yapılabilir, bu da dış yüzeyindeki koşulları *in vivo* olarak taklit eder. Yüksek oranda tekrarlanabilir bir yöntemdir. Dentin gibi ıslak yüzeylerin değerlendirilmesi gerektiğinde ESEM tercih edilir. Bununla birlikte, SEM ve ESEM yalnızca subjektif ve kalitatif değerlendirmeye izin verirler (Jaeggi et al., 2006).

Yüzey Profilometre

Yüzey profilometre, sağlam bir referans bir alana göre dental doku kaybını belirler. Ayrıca yüzey pürüzlülüğü hakkında bilgi verir (Field et al., 2010). Profilometrede, bir numunenin yüzeyi, kontakt veya non-kontakt ölçüm cihazı kullanılarak iki veya üç boyutlu bir profil üretmek için taranır (Gracia, Rees, Brown, & Fowler, 2010). Kontakt profilometrede, yüzey elmas veya çelik uçlu bir prob kullanılarak taranır (Paice, Vowles, West, & Hooper, 2011; Ren, Zhao, Malmstrom, Barnes, & Xu, 2009). Non-kontakt profilometre, optik üçgenleme prensibine dayanan kalibrasyonu ile bir lazer ışığı probu kullanır ve dikey dizi 300 µm ila 10 mm arasında değişir. Bu kapasite çok derin erozyon çukurlarını ve hatta kavisli yüzeyleri analiz etmek için gereken esnekliği sağlar (Azzopardi, Bartlett, Watson, & Sherriff, 2001; Rodriguez, Curtis, & Bartlett, 2009; Sundaram, Wilson, Watson, & Bartlett, 2007).

Düz yüzeyli örnekler elde edilebilirse, diş kaybını ölçmek için kontakt profilometre kullanılabilir. Bununla birlikte, pürüzlülük ölçümleri mine ve dentinde sadece erozyonun erken aşamalarında faydalı görölmektedir (Hughes et al., 2002; Sundaram et al., 2007). Kontakt profilometrede, prob ucu, kısmen ya da tamamen demineralizasyona uğramış yüzeye temas eder (Hooper et al., 2004; West, Hughes, Parker, Moohan, & Addy, 2003). Bu yöntem, yüzeye zarar verebilir ve başlangıç erozyon derinliğinin fazla ölçülmesine yol açabilir (Ganss et al., 2009; Ren et al., 2009). Lazer profilometre bu dezavantajların üstesinden gelebilir, çünkü bu teknik bir prob ucunun incelenen yüzeyle doğrudan temasını gerektirmez. Ancak karşılaşılan sorunlardan biri, sonuçların renk ve şeffaflıktan etkilenbilmesidir (Rodriguez et al., 2009). 0.5 µm derinliğindeki eroziv lezyonlar non-kontakt profilometre ile tespit edilip ölçülebilir (Hara & Zero, 2008).

Polarize Işık Mikroskobu

Polarize ışık, titreşimlerin tek bir düzlemde meydana geldiği ışık dalgalarından oluşur. Polarize mikroskopta, polarize edici plastikten yapılmış iki disk aksesuarı vardır. Bir düzlemde titreşen ışığın geçmesine izin veren diske 'polarize' denir. Mikroskobun üst kısmına yerleştirilen bir analizör diski, dik bir düzlemde titreşen tüm ışığı keser. Diskler, ışığın birbirine dik düzlemlerde titreşmesine izin verecek şekilde hizalanır. Sert ve tekrarlanabilir yapılara sahip organik ve inorganik maddeler bu teknik kullanılarak gözlemlenebilir (Dongre, Bhisey, & Khopkar, 2007). Polarize ışık mikroskobu, dental erozyon örneklerinin kesitlerinde kristal çift kırılma değişikliklerini gözlemlemek için kullanılabilir, böylece ince dilimlerdeki lezyon derinliği ölçülür (Al-Malik, Holt, Bedi, & Speight, 2001; White, McIntyre, & Logan, 2001).

Aşınmış dentinde polarize ışık mikroskobu, kısmen ve tamamen demineralize olmuş dokular arasında ayırım yapar (Saunders & McIntyre, 2005; White et al., 2001). Bu yöntemle mineral yoğunluğu ile ilgili kalitatif ölçümler yapılır (Al-Malik, Holt, Bedi, et al., 2001; White et al., 2001).

Temassız Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop (CLSM)

CLSM, numunelerden derinlik seçiciliği ile yüksek çözünürlüklü üç boyutlu optik görüntüler elde etmek için kullanılan bir tekniktir. Bir lazer ışını, bir ışık kaynağı açıklığından geçer ve objektif bir lens tarafından bir numunenin içinde veya yüzeyinde küçük bir odak hacmine odaklanır. Görüntüleri elde etmek için sadece odak içi ışık kaydedilir ve tüm odak dışı ışık, konfokal diyaframlarla bastırılır ve daha net görüntüler elde edilir. Topografi, x-y ve x-z düzlemlerinde z-yönünde derinlik ölçümü de dahil olmak üzere ardışık bir dizi görüntü ile kaydedilir. CLSM, bütün şekilde, doğal olarak nemli dişlerin incelenmesine

izin verir. Bu nedenle, en dış yüzey veya yüzey altı alanlarını görselleştirirken hiçbir numune hazırlığı gerekmez. Yüzey topografisini yüksek çözünürlükte ve hızlı kaydedebilme avantajı vardır (KA. Al-Salihi, 2009; Schlueter et al., 2011). Çoğunlukla kalitatif bilgi elde etmek için kullanılsa da, eroziv doku kaybını ve yumuşama derinliğini ölçmek için de kullanılır (Heurich et al., 2010; Schlueter et al., 2011).

Taramalı Akustik Mikroskop (SAM)

SAM, bir piezoelektrik dönüştürücü / lens sistemi tarafından oluşturulan odaklanmış bir akustik alanda yüzey akustik dalga hızı ölçümlerine dayalı olarak bir nesneyi araştırmak, ölçmek veya görüntülemek için odaklanmış ses kullanır. Bu cihaz, dış doku çalışmalarında örneklerin işlenmesi, sabitlenmesi, kurutulması, temizlenmesi veya boyanması gerekmeden kullanılabilirdiği için diğer geleneksel cihazlarla kıyaslandığında önemli bir avantaja sahiptir. Akustik empedans ve ses hızı, sert dokudaki inorganik bir bileşenin konsantrasyonunun artmasıyla orantılı olarak artar ve mine kalınlığının yüksek doğrulukla ölçülmesine izin verir. Hassas bir tekniktir, ancak erozyon, veya abfraksiyon gibi farklı dış aşınma fenomenlerini ayırt edemez (Maev, Denisova, Maeva, & Denissov, 2002; Slak, Ambroziak, Strumban, & Maev, 2011). Teşhis ve araştırma amacıyla SAM, dış erozyonu gibi mineralize doku koşullarının değerlendirilmesinde, dışın mikro yapısal elemanlarının lokal fizikomekanik özelliklerinin değerlendirilmesi için kullanılabilir (Maev et al., 2002; Slak et al., 2011).

İkincil İyon Kütle Spektroskopisi (DSIMS)

Bazı yüzey hasarlarına rağmen numune yüzeylerinin elementel ve moleküler kompozisyonunun yarı kantitatif analizine izin verir (Barbour & Rees, 2004). Numunelere birkaç keV enerjili odaklanmış birincil iyon ışını püskürtülüp, numunelerin yüzeyinden yayılan ikincil iyonları analiz ederek katı yüzeyler hakkında elementel ve moleküler

bilgi elde edilmesini sağlayan çok hassas yüzey analitik tekniğidir. Yüzeiden yayılan ikincil iyonlar kütle spektrometresiyle analiz edilir. Ayrıca birkaç yüz nanometreye varan lateral çözünürlük ve 1–10 nm derinlik çözünürlüklerinde katuların iki ve üç boyutlu bileşimini görselleştirmek için mükemmel hassasiyet gösterir (Fowler, Gracia, Edwards, Brown, & Rees, 2009). Bu yöntemin, florür alımını belirlemek ve yeni başlayan eroziv mine lezyonlarında florür dağılımını haritalamak için uygun, onaylanmış ve çok hassas bir yol olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hızlı derinlik profili oluşturma yeteneği, üstün analitik hassasiyet ve görüntüleme modunda mikron altı uzaysal çözünürlüğe sahip olmasından kaynaklanır (Mason, 2009). İkincil iyon kütle spektroskopisi, başlangıç mine erozyon lezyonlarını incelemek için kullanılmış olmasına rağmen erozyonun derinliği henüz bu teknik kullanılarak doğru bir şekilde belirlenemez (Barbour & Rees, 2004; Fowler et al., 2009).

İyodür Geçirgenlik Testi

Bu yöntemde, mine numunelerinin belirlenmiş alanları birkaç dakika boyunca potasyum iyodür ile ıslatılır ve daha sonra Milipor filtre kâğıdı diskleri ile mineden geri emdirilir. Disklerden geri kazanılan iyodür miktarı ölçülür ve minenin gözenek hacmi hakkında bilgi elde edilir (Bakhos & Brudevold, 1982). Burada iyodür geçirgenliği ile kalsiyum kaybı arasında doğrusal bir ilişki görülmektedir. Bu yöntem ile, minenin demineralizasyon ve remineralizasyonunun erken aşamalarına ilişkin hassas tahminler elde edilebilir fakat sadece *in-vitro* erozyon çalışmalarında kullanılması mümkündür. Bu düşük maliyetli teknik, mine üzerinde eroziv potansiyelin hızlı taranması için kullanılabilir, ancak dentin üzerinde kullanılamaz (Bakhos & Brudevold, 1982).

Mikroradyografi

Mikroradyografide mineral kaybı, diş sert dokusundan iletilen X-ışınlarının azalmasına bağlı olarak doğrudan

ölçülebilir. Transvers Mikroradyografi (TMR) erozyonu ölçmek için kullanılan altın standartlardan biridir. Bu teknikte, diş örneği ince mine veya dentin bölümlerine (50-200 μm) kesilir, X-ışınları numune yüzeyine dik olarak yönlendirilir. Buna karşılık, Longitudinal Mikroradyografi (LMR) için, doğal mine yüzeyini ve bir kısım dentini içeren daha kalın numuneler (4 mm kalınlığa kadar) diştten kesilerek, X-ışınları lezyon ilerleme yönüne yaklaşık olarak paralel yönlendirilir (Anderson & Elliott, 2000).

Daha sonra yüksek çözünürlüklü X-ışını duyarlı fotoğraf plakaları veya film üzerinde, kesilen yüzeye dik X ışını pozlaması (nikel filtreli Cu K α -ışını, 20kV, 20 mA) yapılarak bir mikroradyografik görüntü elde edilir. Daha sonra, mikroradyogram bir video kamera veya fotoçoğaltıcı tarafından dijitalleştirilir. Mineral kütlesi, foton sayımlardan veya fotoğraf plaka/filmin gri değerlerinden hesaplanabildiği gibi fotoğrafik yoğunluk ölçümleri ile de belirlenebilir (Anderson & Elliott, 2000). Mineral kaybı (% hacimce, μm cinsinden, Delta Z), lezyon derinliği (μm cinsinden, Lesd), lezyon alanındaki mineral içeriğinin oranı veya ortalama kaybı (% hacimce, Delta Z / Lesd), mineral hacmi, yüzey altı tabakası ile lezyon gövdesinin konumu gibi çeşitli parametreler ölçülebilir (Anderson & Elliott, 2000; de Josselin de Jong, van der Linden, & ten Bosch, 1987; Hall et al., 1997; Hara et al., 2005).

TMR, dental sert dokularda demineralizasyonu ve remineralizasyonu değerlendirmek için kullanılan en pratik ve yaygın olarak kabul gören yöntemlerden biridir. Hem *in-situ* hem de *in-vitro* çalışmalarda kullanılır. Aynı zamanda zorlu ve zaman alıcı bir yöntemdir. X-ışınlarına maruz kalma süresi oldukça uzundur (15 ila 65 dakika). Bazı çalışmalarda, TMR'nin bir saatten kısa süreli erken eroziv lezyonlar için bile yüksek hassasiyete sahip olduğu gösterilmiştir (Hall et al., 1997). LMR, erozyonlu lezyonlardaki mineral içeriğindeki küçük değişikliklere TMR'den daha az duyarlıdır, çünkü TMR'de daha ince ör-

neklerin kullanımı örnek içerisindeki mineral değişiklikleri hakkında daha iyi bilgi sağlar (de Josselin de Jong et al., 1987). LMR, ayrıca örneklerin tekrarlanabilir gözlemler yapmak için yeniden kullanılmasına izin verir (de Josselin de Jong et al., 1987).

Temaslı X-Ray Mikroradyografi

Bu, kısmen demineralize olmuş diş örneklerinin mineral yoğunluklarındaki değişiklikleri doğrudan değerlendirmenin başka bir yöntemidir. Bu teknikte, diş dokusu ince paralel dilimler halinde kesilir ve geometrik bir konum belirleyici işaret, ilgilenilen kenara paralel olarak konumlandırılır, cilalanmış olan ince bir diş kenarı açıkta kalacak şekilde bir damla epoksi ile sabitlenir. 100 µm kalınlığındaki diş kesitlerinin mikroradyografları, asidik uygulamalar yapılmadan önce ve sonra alınır, dijital mikroskop kamerası ile yüksek çözünürlüklü holografik filmde dijital görüntülere dönüştürülür ve analiz edilir. Asidik uygulamalar öncesinde, sırasında ve sonrasında mineral yoğunluğu değişikliklerini gösteren mikroradyograflar karşılaştırılır. Bu yöntem erozyonu ayırt etmede yüksek özgüllük gösterir. Bu yöntem tekrarlanabilir çalışmalar için yaygın olarak kullanılır (Schmuck & Carey, 2010).

Ayrıca, bu yöntem densitometrenin mekanik olarak hareket etmesini içermediği için, bir radyografiyi mikrodensitometre ile taramaya kıyasla genellikle daha yüksek bir uzaysal çözünürlük (daha iyi hassasiyet) gösterir (Schmuck & Carey, 2010).

İyon Değiştirme Kromatografisi (İyon Kromatografisi)

İyon değiştirme kromatografisi, yük yoğunluğuna bağlı olarak çözünmez bir destek ortamına elektrostatik olarak bağlanan iyonlarla, çözeltideki iyonların tersinir değişimi prensibine dayanır (*Ion Exchange Chromatography- Principles and Methods*). Gıdalarda erozyon potan-

siyeli olan serbest şekerler veya florür gibi hemen hemen her türlü yüklü molekülü tespit etmek için kullanılabilir (Caglar, Lussi, Kargul, & Uğur, 2006; Neves, Farah, Lucas, de Sousa, & Maia, 2010). İyon değişim kromatografisi yüksek seçicilik ve etkinlik gösterir. Seçicilik sadece matristeki iyonik grupların doğasına ve sayısına değil, aynı zamanda pH ve iyonik kuvvet gibi deneysel koşullara da bağlıdır. Teknik kolay ve öngörülebilirdir. Ayrıca, deney koşulları seçici olarak manipüle edilebildiği için iyon değişim kromatografisi ile son derece doğru sonuçlar elde edilebilir (*Ion Exchange Chromatography- Principles and Methods*).

Mikrodensitometrik Tarama

Mikrodensitometrik tarama, pozitif filmdeki görüntüler aracılığıyla ışık iletiminin göreceli ölçümünü verir. Bu ölçüm “optik yoğunluk” olarak adlandırılır. Tarayıcı, bir optik tarama sistemi kullanarak görüntünün optik yoğunluğunu okur ve verileri grafiksel veya dijital olarak sunar. Bu yöntem, ince dış kesitlerinde erozyona uğramış alandaki mineral kaybının ve minimum mineral içeriğinin tespiti ve miktarının belirlenmesi için kullanılabilir. Bu taramalar, bir lezyonun mineral içeriğinin yüzdesini ölçer ve toplam mineral kaybı miktarını, lezyondaki iki nokta arasındaki mineral değerinin hacimsel yüzdesini ve eroziv lezyonun derinliğini hesaplamak için kullanılabilir (Hall et al., 1997).

II. *İn-vivo* Teknikler

İn-vivo çalışmalar epidemiyolojik amaçlar için altın standarttır ve erozyonu doğrudan hastanın ağzında değerlendirme avantajına sahiptir. Sonuçlar, *in-vitro* çalışma sonuçlarına kıyasla daha fazla geçerliliğe sahiptir. Ancak en büyük dezavantajlardan biri, bu metotlar kullanılarak henüz kesin bir ölçüm ve kalitatif analizin gerçekleştirilememesidir. Erozyonun *in-vivo* değerlendirilmesi için teknikler arasında fotoğraflar, indeksler ve kolorimetrik prosedürler bulunur.

Klinik Muayene ve Fotoğrafların Kullanılması

Epidemiyolojide, fotoğraflar mine defektlerini ve diş erozyonunu ölçmede değerlidir. Fotoğraflar, hastayı yeniden muayene etmeden kolayca seçilebilir, düzenlenebilir ve yeniden değerlendirilebilir. Erozyonu ölçmede ulusal ve uluslararası karşılaştırmalar yapma potansiyeline sahiptirler (Al-Malik, Holt, & Bedi, 2001). Fotoğraflar, erozyonun görsel olarak muayene edilmesine benzer sonuçlar verir, ancak durumun boyutunu bazen daha basit algılamaya sebep olabilirler (Al-Malik, Holt, & Bedi, 2001; Al-Malik, Holt, Bedi, et al., 2001). Sonucun kalitesi fotoğrafçının el becerisine ve ışık yansımaları gibi ortam koşullarına bağlıdır. Klinik fotoğraflar, eroziv aşınmayı izlemek için yararlı olsa da, operatörün veya fotoğrafçının yeterliliği ve genel ayar gibi faktörler, özellikle erken lezyonlarda erozyon tahminlerinin hassasiyetini etkileyebilirler (Vartanian et al., 2007).

İndeksler

İndeksler, bireysel ve popülasyon seviyelerinde eroziv aşınmayı kaydetmek için morfolojik ve kantitatif kriterler içerirler. İlk indeksler Ten Bruggen (ten Bruggen Cate, 1968) ile Eccles ve Jenkins'in (Eccles & Jenkins, 1974) çalışmalarına dayanıyordu. Eccles çalışmasında, lezyonların görünümü ve dağılımını tarif edip bunları diyet faktörleriyle ilişkilendirmeye çalışmıştır. Eccles'in çalışmasına dayanarak, Smith ve Knight, mevcut tüm dişlerin dört görünür yüzeyinin, nasıl meydana geldiğine bakılmaksızın, aşınma için puanlandığı kapsamlı bir sistem olan Diş Aşınma İndeksini (TWI) geliştirdiler. Bu indeks çeşitli çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Smith & Knight, 1984). Önerilen diğer indekslerin çoğu, Eccles ile Smith ve Knight tarafından yayınlanan ancak farklı araştırma hedeflerine uyacak şekilde az ya da çok modifiye edilerek oluşturulmuş indeks kombinasyonlarıdır (Bartlett, Ganss, & Lussi, 2008; Berg-Beckhoff, Kutschmann, & Bardehle, 2008; Mulic et al., 2010).

Temel Eroziv Aşınma Skorlaması (BEWE) olarak bilinen yeni bir puanlama sistemi tasarlanmıştır. Dört seviye skoru vardır: Yüzey kaybı olmayan dişler (0), mine yüzey dokusunun başlangıç kaybı (1), belirgin defekt, sert doku kaybının (dentin) yüzey alanının %50' sinden daha az olması (2), yüzey alanının %50' sinden fazla sert doku kaybı (3) olarak puanlandırılarak, dişlerdeki aşınma görünümünü veya şiddetini değerlendirir. Bu indeks, durumun sadece bilimsel amaçlar için ciddiyetini ölçmekle kalmaz, aynı zamanda ana etiyolojik faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması, önleme ve izlemenin yanı sıra semptomatik ve operasyonel müdahale de dahil olmak üzere erozyon yönetimine yönelik olası bir rehber sağlayan risk seviyeleri oluşturur (Bartlett et al., 2008).

Bu indeksler, onları geliştiren araştırmacıların amaçlarına hizmet etseler de, evrensel kabul görmekten yoksundurlar. Bir indeksin uluslararası kabul görmesi ve standartlaştırılabilmesi için geçerlilik (içerik, yapı ve kriter), güvenilirlik, duyarlılık ve özgüllük özelliklerine sahip olması gerekir. Böyle bir indeks henüz geliştirilmemiştir.

Kolorimetrik Prosedürler

Kolorimetrik yöntemlerde, renklenmiş bir komplekse bağlı ışığın soğurulması, analitin miktarıyla ilişkilidir (T., 2006). Kolorimetrik test, profilometri ile kıyaslandığında, 5 saniye içinde oluşan kısa süreli erosiv etkilerin belirlenmesinde çok daha hassas ve üstündür (C. Hannig, Becker, Yankeu-Ngalene, & Attin, 2008). Arsenazo III ve malakit yeşili, farklı asidik çözeltilerde sırasıyla fosfor ve kalsiyum çözümlenmesinin doğrudan belirlenmesi yoluyla minimal eroziv etkilerin araştırılmasına izin verir (C. Hannig, Hamkens, Becker, Attin, & Attin, 2005). Malakit yeşili, farklı yöntemlerle karşılaştırıldığında, farklı asidik çözeltilerde minimum miktarda fosfat (7.3-29.1 mikromol / L) tespiti için 10 kat daha yüksek hassasiyete sahiptir (Attin, Becker, Hannig, Buchalla, & Wiegand, 2005).

III. *İn-vitro/ İn-vivo* Teknikler

Erozyonu değerlendirmek için kullanılan *in-vitro/ in-vivo* teknikler, kantitatif veya yarı kantitatif değerler sundukları, geçerli ve güvenilir oldukları ve *in-vivo* kullanılabilirlikleri için yüksek derecede hassasiyet ve özgüllüğe sahiptirler. Ayrıca, bu teknikler, kesitsel ve boyuna çalışmalarda erozyonu değerlendirmek için de kullanılabilirler.

Kantitatif Işık Kaynaklı Floresans (QLF)

Mineral içeriğinin azalmasına bağlı olarak minenin otofloresans özelliğinin de azalması prensibine dayanır. Dış yüzeyi mavi-yeşil ışıkla ışınlandığında, ağırlıklı olarak dentin-mine bağlantısında ve dentin içinde bulunan kromoforlar, 540 nm dalga boyunda floresans yayarlar. Demineralize alanlar, erozyonun ölçülmesine izin verecek şekilde daha koyu görünürler (Angmar-Mansson & ten Bosch, 2001). Floresans ışımaya kaybı miktarı, lezyondaki mineral kaybı ile ilişkilidir. Teknik, lezyonlardaki mineral değişikliklerini izlemek için *in-vitro*, *in-situ* ve *in vivo* olarak kullanılabilir. Bu yöntem minede çok erken dönemde oluşan mineral değişikliklerinin tespiti için kullanılabilir (Angmar-Mansson & ten Bosch, 2001; Pretty, Edgar, & Higham, 2004; van der Veen & de Josselin de Jong, 2000). Hastalara görsel ve sayısal geri bildirim sağlamak için de kullanılabilir (Angmar-Mansson & ten Bosch, 2001). QLF cihazı, şu anda pahalı bir araştırma aracıdır.

Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, yakın kızılötesi ışık (820nm) kullanarak mine numunelerinin yüzey altı görüntülerini üreten yüksek çözünürlüklü, Düşük Koherens İnterferometrik (LIC) tekniğidir. İnvaziv değildir ve potansiyel olarak hem yüzey özelliklerini hem de dış yapısının kantitatif kaybını ölçebilir (Ando et al., 1997). Yöntem, geri saçılan ışığın büyüklüğünü ve geri yansıtma zamanını ölçerek kesitsel görüntüleme sağlar. Sağlam mine ile karşılaştırıldığında

erozyon durumunda demineralize minenin gőzenekliliđinin artması, optik ۆzelliklerde bir değişiklik ile sonuçlanır ve yansıyan ışığın yoğunluğundaki farkın ۆlçölmesine izin verir (Ando et al., 1997; Huysmans, Chew, & Ellwood, 2011; Popescu, Sowa, Hewko, & Choo-Smith, 2008). OCT, mine kalınlığı ve absorbanası değerlendirebilir, bu sayede mineral kaybının derecesi ile ilişkilendirilebilir (Ando et al., 1997; Field et al., 2010).

Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AAS)

AAS, analit atomların, kalsiyum gibi ۆzeltelerde gaz halinde bulunan iyonların veya doğrudan ۆlçöllebilen katı numunelerin optik ışığı adsorbe edebilme ۆzelliđini kullanarak gaz fazı atomlarının konsantrasyonunu belirler. Hem mine hem de dentindeki erozyonu ۆlçmek için kullanılabılır. ۆnceden seçilmiş dişler asit uygulamasına tabi tutulur ve bu asit ۆnceden belirlenmiş bir zaman aralığından sonra toplanıp kalsiyum ve / veya fosfor için kimyasal olarak analiz edilir. Uzunlamasına alışmalar için tekrarlı ۆlümler yapılabilir (Grenby, Mistry, & Desai, 1990).

Dijital pH Metre

Gıda maddelerinin pH değerinin kalitatif tayini, ۆzeltideki hidrojen iyonu (H^+) konsantrasyonuna bağlı olarak asidik veya alkali olarak algılanan pH ۆlölerek yapılır. Küçük bir voltaj ۆretip sonuçta ortaya çıkan pH değerini göstererek, hidrojen katyonlarının aktivitesini ۆlen bir ۆlüm elektrodu (pH elektrodu) kullanılır. İçeceklerin pH'ı, eroziv potansiyellerinin güçlü bir ۆngörücüsü olarak kabul edilir. Eroziv lezyonları olan çocuklarda, alkolsüz içecek alımından ۆnce ve sonra tükürük pH'ı veya eroziv potansiyeli olan içeceklerin pH'ı dijital bir pH metre kullanılarak ۆlölülebilir (Murrell, Marshall, Moynihan, Qian, & Wefel, 2010; Neves et al., 2010).

Mikroindentasyon ve Nanoindentasyon

Yüzey sertliği yumuşaması, yani sertlik kaybı, bir substratın çentik açıcı bir aygıtın penetrasyonuna direnci ile ölçülür. Mikro sertlik, sırasıyla rhomboidal ve tetra-piramidal olan bir Knoop veya Vickers elmas çizici uç ile ölçülür. Knoop veya Vickers sertlik sayıları, girintinin uzunluğundan ve uygulanan yükten hesaplanır (Schlueter et al., 2011). Mine ve dentin çözünmesinin erken aşamaları da dahil olmak üzere, diş sert dokularının erozyon nedeniyle değişen yüzey sertliklerini belirlemek için, mikrosertlik ve nanoindentasyon teknikleri kullanılır (Fosse, Rosengren, Skaale, Leknes, & Wulff, 1986; Gandara & Truelove, 1999; Rees & Griffiths, 2002).

Nanoindentasyon, daha küçük ölçekli olmakla birlikte mikrosertlik ile aynı prensibe dayanır. 0.25 mN-50 mN yükler altında, maksimum 1 µm uzunluğunda bir girinti oluşturan bir trigonal piramidal Berkovich elmas çizici uç kullanır. Nanoindentasyon ile ayrıca, çok sığ eroziv lezyonların karakterizasyonu için Young modülü (elastik deformasyon) ölçümü de yapılabilir (Schlueter et al., 2011).

Mikrosertlik ölçümlerinin temel avantajları, nispeten düşük maliyetleri, uzun araştırma deneyimleri olması ve diğer yüzey kaybı ölçümleriyle kombine edilebilmeleridir (Attin et al., 2005). En önemli sınırlaması, yüksek derecede aşınmış dental yüzeylerde girinti sınırlarının açıkça tanımlanmamış olmasından dolayı, yanlış veya yapılması imkânsız ölçümlere yol açabilmesidir. İleri eroziv lezyonların yüzeyindeki kayıp, kalan yüzeyin sertlik ölçümleri ile ölçülemez. Başka bir sınırlaması ise, florür gibi bir materyal yüzeyde biriktiğinde, yüzey sertliği ölçümleri doğru sonuçlar veremeyebilir. (Schlueter et al., 2011).

Ultrasonikasyon ve Kimyasal Analiz

Ultrasonik titreşim eko ölçümleri ile, mine tabakasının kalınlığı hesaplanabilir. Bu yöntem hem diş erozyonunun erken teşhisi hem de progresif mine kaybının uzunla-

masına ölçümü için kullanılabilir (Eisenburger, Hughes, West, Jandt, & Addy, 2000; Hughes et al., 2002; Huysmans et al., 2011). Bununla birlikte, zayıf prob ucu konumlandırması ve tekrarlanabilirliği ve 300 µm'den daha az mine kalınlığı değişikliklerinin ölçümünde zayıf güvenilirlik nedeniyle erozyon çalışmalarında kullanımı sınırlıdır (Louwerse, Kjaeldgaard, & Huysmans, 2004).

Sonuç

Dental erozyonun kantitatif ve kalitatif değerlendirmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Araştırmacının gereksinimlerine göre, uygun bir teknik seçilebilir. Bununla birlikte, her tekniğin avantajları ve dezavantajları olduğunu hatırlamak önemlidir, bu nedenle kullanılacak tekniğin makul bir şekilde seçilmesi gerekir. Örneğin, epidemiyolojik çalışmalar için *in-vivo* tekniklerin herhangi biri yeterli olabilirken; titiz laboratuvar çalışmaları için, *in-vitro* çalışmalar daha uygundur. Şu anda bu yöntemlerin dezavantajı, teknik olarak hassas ve pahalı olmalarıdır. Bu tekniklerin bazıları nispeten yeni olduğundan, doğruluklarını, güvenilirliklerini, tekrarlanabilirliklerini ve geçerliliklerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dental erozyon, *in-vivo*, *in-vitro*, *in-situ*

KAYNAKÇA

- Al-Malik, M. I., Holt, R. D., & Bedi, R. (2001). Clinical and photographic assessment of erosion in 2-5-year-old children in Saudi Arabia. *Community Dent Health, 18*(4), 232-235.
- Al-Malik, M. I., Holt, R. D., Bedi, R., & Speight, P. M. (2001). Investigation of an index to measure tooth wear in primary teeth. *J Dent, 29*(2), 103-107. doi:10.1016/s0300-5712(00)00064-6
- Anderson, P., & Elliott, J. C. (2000). Rates of mineral loss in human enamel during in vitro demineralization perpendicular and parallel to the natural surface. *Caries Res, 34*(1), 33-40. doi:10.1159/000016567
- Ando, M., Hall, A. F., Eckert, G. J., Schemehorn, B. R., Analoui, M., & Stookey, G. K. (1997). Relative ability of laser fluorescence techniques to quantitate early mineral loss in vitro. *Caries Res, 31*(2), 125-131. doi:10.1159/000262387
- Angmar-Mansson, B., & ten Bosch, J. J. (2001). Quantitative light-induced fluorescence (QLF): a method for assessment of incipient caries lesions. *Dentomaxillofac Radiol, 30*(6), 298-307. doi:10.1038/sj/dmfr/4600644
- Attin, T., Becker, K., Hannig, C., Buchalla, W., & Wiegand, A. (2005). Suitability of a malachite green procedure to detect minimal amounts of phosphate dissolved in acidic solutions. *Clin Oral Investig, 9*(3), 203-207. doi:10.1007/s00784-005-0313-8
- Azzopardi, A., Bartlett, D. W., Watson, T. F., & Sherriff, M. (2001). The measurement and prevention of erosion and abrasion. *J Dent, 29*(6), 395-400. doi:10.1016/s0300-5712(01)00031-8
- Azzopardi, A., Bartlett, D. W., Watson, T. F., & Sherriff, M. (2004). The surface effects of erosion and abrasion on dentine with and without a protective layer. *Br Dent J, 196*(6), 351-354; discussion 339. doi:10.1038/sj.bdj.4811083

- Azzopardi, A., Bartlett, D. W., Watson, T. F., & Smith, B. G. (2000). A literature review of the techniques to measure tooth wear and erosion. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 8(3), 93-97.
- Bakhos, Y., & Brudevold, F. (1982). Effect of initial demineralization on the permeability of human tooth enamel to iodide. *Arch Oral Biol*, 27(3), 193-196. doi:10.1016/0003-9969(82)90052-8
- Barbour, M. E., & Rees, J. S. (2004). The laboratory assessment of enamel erosion: a review. *J Dent*, 32(8), 591-602. doi:10.1016/j.jdent.2004.05.001
- Barron, R. P., Carmichael, R. P., Marcon, M. A., & Sandor, G. K. (2003). Dental erosion in gastroesophageal reflux disease. *J Can Dent Assoc*, 69(2), 84-89.
- Bartlett, D., Ganss, C., & Lussi, A. (2008). Basic Erosive Wear Examination (BEWE): a new scoring system for scientific and clinical needs. *Clin Oral Investig*, 12 Suppl 1, S65-68. doi:10.1007/s00784-007-0181-5
- Berg-Beckhoff, G., Kutschmann, M., & Bardehle, D. (2008). Methodological considerations concerning the development of oral dental erosion indexes: literature survey, validity and reliability. *Clin Oral Investig*, 12 Suppl 1, S51-58. doi:10.1007/s00784-007-0178-0
- Caglar, E., Lussi, A., Kargul, B., & Ugur, K. (2006). Fruit yogurt: any erosive potential regarding teeth? *Quintessence Int*, 37(8), 647-651.
- Cheng, Z. J., Wang, X. M., Cui, F. Z., Ge, J., & Yan, J. X. (2009). The enamel softening and loss during early erosion studied by AFM, SEM and nanoindentation. *Biomed Mater*, 4(1), 015020. doi:10.1088/1748-6041/4/1/015020
- Cheung, A., Zid, Z., Hunt, D., & McIntyre, J. (2005). The potential for dental plaque to protect against erosion using an in vivo-in vitro model--a pilot study. *Aust Dent J*, 50(4), 228-234. doi:10.1111/j.1834-7819.2005.tb00365.x
- de Josselin de Jong, E., van der Linden, A. H., & ten Bosch, J. J. (1987). Longitudinal microradiography: a non-destructive automated quantitative method to follow

- mineral changes in mineralised tissue slices. *Phys Med Biol*, 32(10), 1209-1220. doi:10.1088/0031-9155/32/10/001
- Dongre, A., Bhisey, P., & Khopkar, U. (2007). Polarized light microscopy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 73(3), 206-208. doi:10.4103/0378-6323.32754
- Eccles, J. D., & Jenkins, W. G. (1974). Dental erosion and diet. *J Dent*, 2(4), 153-159. doi:10.1016/0300-5712(74)90044-x
- Eisenburger, M., Addy, M., Hughes, J. A., & Shellis, R. P. (2001). Effect of time on the remineralisation of enamel by synthetic saliva after citric acid erosion. *Caries Res*, 35(3), 211-215. doi:10.1159/000047458
- Eisenburger, M., Hughes, J., West, N. X., Jandt, K. D., & Addy, M. (2000). Ultrasonication as a method to study enamel demineralisation during acid erosion. *Caries Res*, 34(4), 289-294. doi:10.1159/000016604
- Field, J., Waterhouse, P., & German, M. (2010). Quantifying and qualifying surface changes on dental hard tissues in vitro. *J Dent*, 38(3), 182-190. doi:10.1016/j.jdent.2010.01.002
- Fosse, G., Rosengren, B., Skaale, S., Leknes, K., & Wulff, L. (1986). An in vivo method for microhardness measurements on human teeth. *Scand J Dent Res*, 94(1), 27-37. doi:10.1111/j.1600-0722.1986.tb01360.x
- Fowler, C. E., Gracia, L., Edwards, M. I., Brown, A., & Rees, G. D. (2009). Fluoride penetration from toothpastes into incipient enamel erosive lesions investigated using dynamic secondary ion mass spectrometry. *J Clin Dent*, 20(6), 186-191.
- Gandara, B. K., & Truelove, E. L. (1999). Diagnosis and management of dental erosion. *J Contemp Dent Pract*, 1(1), 16-23.
- Ganss, C., Lussi, A., Scharmann, I., Weigelt, T., Hardt, M., Klimek, J., & Schlueter, N. (2009). Comparison of calcium analysis, longitudinal microradiography and profilometry for the quantitative assessment of erosion in dentine. *Caries Res*, 43(6), 422-429. doi:10.1159/000252975

- Ganss, C., Schlueter, N., Hardt, M., Schattenberg, P., & Klimek, J. (2008). Effect of fluoride compounds on enamel erosion in vitro: a comparison of amine, sodium and stannous fluoride. *Caries Res*, *42*(1), 2-7. doi:10.1159/000111743
- Gracia, L. H., Rees, G. D., Brown, A., & Fowler, C. E. (2010). An in vitro evaluation of a novel high fluoride daily mouthrinse using a combination of microindentation, 3D profilometry and DSIMS. *J Dent*, *38 Suppl 3*, S12-20. doi:10.1016/S0300-5712(11)70004-5
- Grenby, T. H., Mistry, M., & Desai, T. (1990). Potential dental effects of infants' fruit drinks studied in vitro. *Br J Nutr*, *64*(1), 273-283. doi:10.1079/bjn19900028
- Hall, A. F., Sadler, J. P., Strang, R., de Josselin de Jong, E., Foye, R. H., & Creanor, S. L. (1997). Application of transverse microradiography for measurement of mineral loss by acid erosion. *Adv Dent Res*, *11*(4), 420-425. doi:10.1177/08959374970110040701
- Hannig, C., Becker, K., Yankeu-Ngalene, V. E., & Attin, T. (2008). Applicability of common methods for short time erosion analysis in vitro. *Oral Health Prev Dent*, *6*(3), 239-248.
- Hannig, C., Hamkens, A., Becker, K., Attin, R., & Attin, T. (2005). Erosive effects of different acids on bovine enamel: release of calcium and phosphate in vitro. *Arch Oral Biol*, *50*(6), 541-552. doi:10.1016/j.archoralbio.2004.11.002
- Hannig, M., & Balz, M. (1999). Influence of in vivo formed salivary pellicle on enamel erosion. *Caries Res*, *33*(5), 372-379. doi:10.1159/000016536
- Hara, A. T., Ando, M., Cury, J. A., Serra, M. C., Gonzalez-Cabezas, C., & Zero, D. T. (2005). Influence of the organic matrix on root dentine erosion by citric acid. *Caries Res*, *39*(2), 134-138. doi:10.1159/000083159
- Hara, A. T., & Zero, D. T. (2008). Analysis of the erosive potential of calcium-containing acidic beverages. *Eur J Oral Sci*, *116*(1), 60-65. doi:10.1111/j.1600-0722.2007.00513.x

- Heurich, E., Beyer, M., Jandt, K. D., Reichert, J., Herold, V., Schnabelrauch, M., & Sigusch, B. W. (2010). Quantification of dental erosion--a comparison of stylus profilometry and confocal laser scanning microscopy (CLSM). *Dent Mater*, 26(4), 326-336. doi:10.1016/j.dental.2009.12.001
- Hooper, S., West, N. X., Sharif, N., Smith, S., North, M., De'Ath, J., . . . Addy, M. (2004). A comparison of enamel erosion by a new sports drink compared to two proprietary products: a controlled, crossover study in situ. *J Dent*, 32(7), 541-545. doi:10.1016/j.jdent.2004.05.002
- Hughes, J. A., Jandt, K. D., Baker, N., Parker, D., Newcombe, R. G., Eisenburger, M., & Addy, M. (2002). Further modification to soft drinks to minimise erosion. A study in situ. *Caries Res*, 36(1), 70-74. doi:10.1159/000057594
- Huysmans, M. C., Chew, H. P., & Ellwood, R. P. (2011). Clinical studies of dental erosion and erosive wear. *Caries Res*, 45 Suppl 1, 60-68. doi:10.1159/000325947
- Ion Exchange Chromatography- Principles and Methods*. Amersham Biosciences.
- Jaeggi, T., Gruninger, A., & Lussi, A. (2006). Restorative therapy of erosion. *Monogr Oral Sci*, 20, 200-214. doi:10.1159/000093364
- Jitpukdeebodindra, S., Chuenarom, C., Muttarak, C., Khonsuphap, P., & Prasattakarn, S. (2010). Effects of 1.23% acidulated phosphate fluoride gel and drinkable yogurt on human enamel erosion, in vitro. *Quintessence Int*, 41(7), 595-604.
- Joshi, N., Patil, N. P., & Patil, S. B. (2010). The abrasive effect of a porcelain and a nickel-chromium alloy on the wear of human enamel and the influence of a carbonated beverage on the rate of wear. *J Prosthodont*, 19(3), 212-217. doi:10.1111/j.1532-849X.2009.00559.x
- KA. Al-Salihi, N. T. (2009). Preliminary Study of In Vivo Formed Dental Plaque Using Confocal Microscopy and Scanning Electron Microscopy. *Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences*, 6(4), 159.

- Louwerse, C., Kjaeldgaard, M., & Huysmans, M. C. (2004). The reproducibility of ultrasonic enamel thickness measurements: an in vitro study. *J Dent*, 32(1), 83-89. doi:10.1016/j.jdent.2003.08.007
- Lussi, A., Hellwig, E., Zero, D., & Jaeggi, T. (2006). Erosive tooth wear: diagnosis, risk factors and prevention. *Am J Dent*, 19(6), 319-325.
- Maev, R. G., Denisova, L. A., Maeva, E. Y., & Denisov, A. A. (2002). New data on histology and physico-mechanical properties of human tooth tissue obtained with acoustic microscopy. *Ultrasound Med Biol*, 28(1), 131-136. doi:10.1016/s0301-5629(01)00480-x
- Mason, S. C. (2009). New in vitro and in situ evidence for a toothpaste formulated for those at risk from erosive tooth wear. *J Clin Dent*, 20(6), 175-177.
- Mulic, A., Tveit, A. B., Wang, N. J., Hove, L. H., Espelid, I., & Skaare, A. B. (2010). Reliability of two clinical scoring systems for dental erosive wear. *Caries Res*, 44(3), 294-299. doi:10.1159/000314811
- Murrell, S., Marshall, T. A., Moynihan, P. J., Qian, F., & Wefel, J. S. (2010). Comparison of in vitro erosion potentials between beverages available in the United Kingdom and the United States. *J Dent*, 38(4), 284-289. doi:10.1016/j.jdent.2009.11.008
- Neves, B. G., Farah, A., Lucas, E., de Sousa, V. P., & Maia, L. C. (2010). Are paediatric medicines risk factors for dental caries and dental erosion? *Community Dent Health*, 27(1), 46-51.
- Paice, E. M., Vowles, R. W., West, N. X., & Hooper, S. M. (2011). The erosive effects of saliva following chewing gum on enamel and dentine: an ex vivo study. *Br Dent J*, 210(3), E3. doi:10.1038/sj.bdj.2011.51
- Popescu, D. P., Sowa, M. G., Hewko, M. D., & Choo-Smith, L. P. (2008). Assessment of early demineralization in teeth using the signal attenuation in optical coherence tomography images. *J Biomed Opt*, 13(5), 054053. doi:10.1117/1.2992129

- Pretty, I. A., Edgar, W. M., & Higham, S. M. (2004). The validation of quantitative light-induced fluorescence to quantify acid erosion of human enamel. *Arch Oral Biol*, *49*(4), 285-294. doi:10.1016/j.archoralbio.2003.11.008
- Rees, J. S., & Griffiths, J. (2002). An in vitro assessment of the erosive potential of conventional and white ciders. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, *10*(4), 167-171.
- Ren, Y. F., Zhao, Q., Malmstrom, H., Barnes, V., & Xu, T. (2009). Assessing fluoride treatment and resistance of dental enamel to soft drink erosion in vitro: applications of focus variation 3D scanning microscopy and stylus profilometry. *J Dent*, *37*(3), 167-176. doi:10.1016/j.jdent.2008.09.008
- Rodriguez, J. M., Curtis, R. V., & Bartlett, D. W. (2009). Surface roughness of impression materials and dental stones scanned by non-contacting laser profilometry. *Dent Mater*, *25*(4), 500-505. doi:10.1016/j.dental.2008.10.003
- Saunders, J. G., & McIntyre, J. M. (2005). The ability of 1.23% acidulated phosphate fluoride gel to inhibit simulated endogenous erosion in tooth roots. *Aust Dent J*, *50*(4), 263-266. doi:10.1111/j.1834-7819.2005.tb00371.x
- Schlueter, N., Hara, A., Shellis, R. P., & Ganss, C. (2011). Methods for the measurement and characterization of erosion in enamel and dentine. *Caries Res*, *45 Suppl 1*, 13-23. doi:10.1159/000326819
- Schmuck, B. D., & Carey, C. M. (2010). Improved Contact X-Ray Microradiographic Method to Measure Mineral Density of Hard Dental Tissues. *J Res Natl Inst Stand Technol*, *115*(2), 75-83. doi:10.6028/jres.115.006
- Slak, B., Ambroziak, A., Strumban, E., & Maev, R. G. (2011). Enamel thickness measurement with a high frequency ultrasonic transducer-based hand-held probe for potential application in the dental veneer placing procedure. *Acta Bioeng Biomech*, *13*(1), 65-70.
- Smith, B. G., & Knight, J. K. (1984). An index for measuring the wear of teeth. *Br Dent J*, *156*(12), 435-438. doi:10.1038/sj.bdj.4805394

- Sundaram, G., Wilson, R., Watson, T. F., & Bartlett, D. W. (2007). Effect of resin coating on dentine compared to repeated topical applications of fluoride mouthwash after an abrasion and erosion wear regime. *J Dent*, 35(10), 814-818. doi:10.1016/j.jdent.2007.07.015
- T., A. (2006). *Dental Erosion. From Diagnosis to Therapy*. (L. A. Ed. 1 ed. Vol. 20). Basel: Karger.
- ten Bruggen Cate, H. J. (1968). Dental erosion in industry. *Br J Ind Med*, 25(4), 249-266. doi:10.1136/oem.25.4.249
- van der Veen, M. H., & de Josselin de Jong, E. (2000). Application of quantitative light-induced fluorescence for assessing early caries lesions. *Monogr Oral Sci*, 17, 144-162. doi:10.1159/000061639
- Vartanian, L. R., Schwartz, M. B., & Brownell, K. D. (2007). Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*, 97(4), 667-675. doi:10.2105/AJPH.2005.083782
- West, N. X., Hughes, J. A., Parker, D. M., Moohan, M., & Addy, M. (2003). Development of low erosive carbonated fruit drinks 2. Evaluation of an experimental carbonated blackcurrant drink compared to a conventional carbonated drink. *J Dent*, 31(5), 361-365. doi:10.1016/s0300-5712(03)00046-0
- White, I., McIntyre, J., & Logan, R. (2001). Studies on dental erosion: an in vitro model of root surface erosion. *Aust Dent J*, 46(3), 203-207. doi:10.1111/j.1834-7819.2001.tb00283.x
- Willershausen, B., Schulz-Dobrick, B., & Gleissner, C. (2009). In vitro evaluation of enamel remineralisation by a casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate paste. *Oral Health Prev Dent*, 7(1), 13-21.



Bölüm 11

TARIM İŞÇİLERİNİN SAĞLIK RİSKLERİ

Filiz ADANA¹

Duygu YEŞİLFİDAN²

Nazife KOÇ³

1 Doç.Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

2 Arş.Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

3 YL Öğrencisi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

GİRİŞ

İlk günden bu yana, tarım gerçekleştirilirken ekonomik kazançlar öncelenmiş, ancak çevre ve insan sağlığına olan etkileri önemsenmemiştir. Dünya nüfusunun hızlı artması hızlı üretim ihtiyacını doğurmuştur ve bunun için daha fazla kimyasal kullanımına yönelilmiştir; bu durum üretim ve karı artırırken, ekolojik sisteme ve insan sağlığına zarar vermeye başlamıştır (Baysel, 2013). Tarım sektörü, her ülkede nüfusun büyük bir bölümüne istihdam sağlaması, üretilen ürünlerin milli gelire ve dış ticarete etki etmesi, nüfusun gıda gereksinimini karşılaması, tarım merkezli sanayinin hammadde kaynağını oluşturması bakımından önemli bir sektör olma özelliğine sahiptir; ancak sektör kendine özgü birçok riskte içermektedir (Burdur, 2018). Düşmelere bağlı travmalar, stres ve yorgunluğa bağlı hasarlar, su kaybına bağlı bayılmalar, ağır yük kaldırmaya bağlı el ve kas ağrıları ve deformasyonları, sıcağa bağlı sıcak çarpması, elektrolit kaybı, soğuğa bağlı donmalar tarım işçilerinde çalışma koşullarına bağlı sağlık riskleri arasında yer almaktadır. Dünyada en tehlikeli sektörler sıralandığında tarım işi çalışma koşulları nedeni ile risk barındırmasından dolayı en üstlerde yer almaktadır. Bu riskler sonucunda tarımda çalışan bireyler birçok iş kazası ve sağlık sorunu yaşamakta hatta hayatını kaybetmektedir. Tarım işçilerinin çalışma ortamlarından ve ulaşımlarından doğan problemler, trafik kazaları, genellikle kendi imkanlarıyla kurdukları çadırlarda kalmaları, uzun çalışma saatleri, sosyal güvencelerinin olmaması, düşük eğitim düzeyine sahip olmaları, çalışma yerlerinde sağlık hizmetlerine erişememe ve bu konudaki bilgi düzeyinin düşük olması tarımda çalışanların pek çok sorunlarla karşı karşıya kalmasına neden olabilmektedir (Gürbüz ve Demiröz, 2018). 2019 Ekim ayı verilerine göre ülkemizde 155 işçi iş cinayetleri nedeni ile yaşamını yitirmiştir, bunların %25'i (n=38) tarım işçilerini içmektedir. Ölüm sebeplerinin %30'u trafik servis kazası, %19'u düşme ve

%14'ünün ezilme-göçükten kaynaklandığı belirtilmiştir (WEB 1). ILO, dünyada her yıl meydana gelen 355 bin ölümlü iş kazasının 170 bini tarım sektöründe meydana geldiğini bildirmiştir (ILO, 2013).

Tarım işçileri doğrudan topraktan ya da dolaylı olarak da hayvan ve bitkilere temas sonucu ve kimyasallara bağlı olarak solunum sistemi hastalıklarına, güneşe maruziyet ve kimyasallar nedeni ile dermatolojik sorunlara, titreşimli alet kullanımı, ergonomik olmayan çalışma koşulları ve ağır yük taşımaya bağlı kas-iskelet sistemi hastalıklarına, yorgunluk ve iş stresine bağlı psiko-sosyal sorunlara ve ciddi kazalarla karşılaşma potansiyeline sahiptirler (Donham, 2006; Bilir, 2012; Vyas, 2014).

López-Aragón ve ark (2018)'nin İspanya'nın Almería eyaletindeki sera tarımı endüstrisinde çalışanlarda yaptıkları çalışmalarında %92 oranında bir kas-iskelet sistemi bozukluğu semptom insidansı tespit edilmiş ve bunların yarısından fazlası (% 55) boyunlarındaki rahatsızlıktan dolayı işlerini veya görevlerini değiştirmek zorunda kaldıklarını bulmuşlardır.

Gönültaş ve ark (2018)'nin mevsimlik tarım işçileri ile yaptıkları çalışmalarında tarım işçilerinin %55,1'inin tarım ilaçlarına bağlı (nefes darlığı, öksürük, baş ağrısı, kaşıntı) sorun yaşadığını saptamışlardır.

Kutlu ve Koruk (2014) çalışmalarında göçebe mevsimlik tarım işçilerinin fiziksel, psikolojik ve ulusal sorulu çevre bölümü skorlarının düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Lipoma, lösemi, miyeloma, prostat, deri ve beyini içeren birçok kanser türünde tarımda çalışmayla ilişkili riski yükselten etmenler bulunmaktadır. Bu gibi kanserlerde çok fazla güneş ışınlarına maruz kalınması, metilbromitin ve asetik asit herbisitinin etkisinin olduğu bildirilmektedir. İçerisinde inorganik arsenik bulunan pestisit ve herbisitlerin, akciğer ve deri kanserine neden oldukları görülmüştür (McCauley ve ark, 2006; Blair ve Freeman 2009; GAP,2013).

TARIM İŞÇİLERİNİN KARŞILAŞTIĞI SAĞLIK RİSKLERİ

Tarım işçileri buldukları ortam ve yaptıkları iş nedeniyle birçok fiziksel ve kimyasal risklerle maruz kalmaktadırlar. Maruz kalınan bu riskler neticesinde tarım işçilerinde kronik ya da akut sağlık sorunları ortaya çıkabilir (Perry, 2008; Bakırcı, 2011). Aktuna'nın çalışmasında tarım işçilerinin %41'i çalışırken herhangi bir sağlık sorunu, %24'ü iş kazası yaşadıklarını bildirmişlerdir (Aktuna, 2017). Tokat ilinde sebze-meyve üreticilerinde yapılan çalışmaya göre; çalışanların %23'ü bir sağlık problemi olduğunu belirtmiştir. Bu problemlerin ise en fazla bedensel rahatsızlıklar olarak kendini gösterdiği bunu tansiyon ve astım hastalığının izlediğini ifade etmişlerdir (Erdal ve ark, 2019).

Kimyasal Riskler

Tarım ürünlerinin üretimi, taşınması ve depolanması esnasında ürün kaybına neden olabilecek zararlıların imha edilmesi, ortamdan uzaklaştırılması ve zararının azaltılması nedeni ile kullanılan maddelere pestisit denilmektedir. Pestisitler, canlıların vücutlarında veya çevresinde yaşayan, besin kaynaklarının besin değerinin düşmesine neden olan veya onlara zarar veren böcek, kemirici, yabani ot, mantar gibi canlıların yıkıcı etkilerini azaltmak amacıyla kullanılan kimyasallardır. Tarımsal anlamda faydasının yanında yanlış ve bilinçsiz kullanımından kaynaklı olarak canlılar için zehirli olan bu maddeler çevreye ve canlılara doğrudan ve dolaylı olarak zarar vermektedir (Tekbaş, 2010; Bakırcı, 2011; Damalas and Koutroubas, 2016).

Çevre ve Şehircilik Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de 2017 yılında tarım ilacı kullanım miktarı bir önceki yıla göre %8,08 artmış ve 54,098 ton olmuştur (WEB 2). Tokat ilinde meyve-sebze üreticileri ile yapılan bir çalışmada üreticilerin %97'sinin pestisit kullandığı fakat; ilaçlama yaparken korunma önlemlerini tam anlamıyla

sağlamadıkları genelinin eldiven ve maske kullandıkları belirlenmiştir. Çalışma sonucunda pestisitlerin insan ve çevre sağlığına verdiği zararlar boyutunda bilinçsiz oldukları saptanmıştır (Erdal ve ark, 2019).

Tarımda kimyasal ajanlar olarak pestisitler hedef alınan organizmalara göre sınıflandırıldığına; insektisitler, herbisitler ve fungusitler olarak üç gruba ayrılır. Tarım ilacı kullanım miktarları açısından hem dünyada hem ülkemizde en büyük payı fungusitler oluşturmaktadır ([WEB 2](#)).

İnsektisitler, tarım ürünlerinin korunması amacı ile böceklerin etkisiz hale getirilmesi ve ortadan kaldırılmasında kullanılan kimyasallardır. İnsektisitlerin bazı faydaları olsa bile (tarım ürünlerinin korunması) insanlar, hayvanlar ve çevre için potansiyel toksisiteyi sebebiyle zararlı etkileri (zehirlenme) de olmaktadır (Akbaba, 2010).

Herbisitler, zararlı ya da istenmeyen bitkilerle mücadelede kullanılan pestisit bileşikleridir. Herbisitleri hazırlayan ve uygulayan kişiler temas açısından en yüksek risk altındadır. Tarım işçileri havanın 1m^3 'ünde mikrogram'dan miligram seviyelerine kadar değişen miktarda herbisite solunum yoluyla temas eder. Uygun güvenlik önlemleri alındığında insanların doğal ortamlarda kullanılan herbisitlere maruziyeti çok düşüktür (Tiryaki ve ark, 2010).

Fungusitler, mantar ve mantar sporlarının yok edilmesinde ve kontrol altında tutulmasında kullanılan kimyasallardır. Funguslar genellikle tarımsal üretimde kayıplara neden olan hastalıkların etkeni olarak bilinmektedirler. Fungusitler, 2017 yılında ülkemizde kullanılan toplam tarım ilaçları kullanımının %44'ünü oluşturmuştur. İnsektisitler ya da herbisitlerden daha yaygın kullanımı mevcuttur ([WEB 2](#); Sağlam, 2008).

Genel olarak bakıldığında pestisitler aşırı ve bilinçsiz kullanıldıklarında insan sağlığı üzerine çok ciddi riskler oluşturmaktadırlar. Pestisitlerin kansere, doğum anoma-

lilerine, sinir sistemi rahatsızlıklarına, solunum sistemi hastalıklarına neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca pestisitler toksik maddeler içermelerinden dolayı hem çevre kirliliğine (su ve toprağın zehirlenmesi) de neden olmaktadır (McCauley ve ark, 2006; Blair ve Freeman 2009; Tiryaki ve ark 2010).

Tarımda alanında kullanılan bazı pestisit türlerine maruz kalmak Non-Hodgkin lenfoması, lösemi, dil ve prostat (Blair ve Freeman 2009); multipl miyeloma, yumuşak doku sarkomu, Hodgkin hastalığı, pankreas, over, meme ve testis kanseri ile ilişkilendirilmiştir (McCauley ve ark, 2006).

Ergonomik Riskler

Ergonomi, en yüksek iş verimine en az insan işgücü maliyeti ile ulaşılmasını hedefler. Ergonomi uzmanları; beden ölçüsü, beden biçimi, kas, kuvvet, gürültü, ısı, titreşim, dayanıklılık, işitme, eklem, beceri, iletişim, davranış, duyu, görme, ışık gibi birçok farklı disiplinlerin yöntem ve datalarını kullanmaktadırlar. Çalışanlar işlerini yaparken, farklı el araç ve gereçleri, robotlar, uzaktan sinyalli aletler, iş makineleri, mekanik araçlar gibi farklı düzenekleri kullanırlar. Kişilerin kullandıkları araç, gereçler; kullananların duruşu, oturuşu, kalkışı, sağlık ve güvenlikleri ile yakından ilgilidir. İnsan işgücünden yararlanan tarım sektöründe de çalışanların duruşlarının incelenmesi gereklidir (Sönmez, 2011; Neşeli, 2016). Tarım çalışanları, uzun saatler ayakta ve ağır yük taşıyarak çalışmaktadır. Bu durum işçilerinde sık sık bel, kol ve bacaklarında kas-iskelet sistemi bozuklukları görülmektedir. Bunun yanında, bazı makinelerde insan gücü kullanıldığı için aletlerin titreşimlerinden kaynaklı sinir ve kas-iskelet sistemi hastalıkları görülmektedir. Yineleyen zorlamalar nedeni ile özellikle de kadınlarda kireçlenmeler görülmektedir (Yalçın ve ark, 2015).

Gönültaş ve ark (2018)'nin mevsimlik tarım işçileri ile yaptıkları çalışmalarında tarım işçilerinin %48,5'inin kas/iskelet sistemi rahatsızlıkları yaşadıklarını bulmuşlardır.

Mevsimlik Tarım İşçilerinin ve Ailelerinin İhtiyaçlarının Belirlenmesi Araştırmasında (2011) ilk sırada solunum sistemi hastalıkları, ikinci sırada kas-iskelet sistemi hastalıklarını yer aldığı saptanmıştır.

Termal Riskler

Tarım çalışanları yaptıkları işten dolayı devamlı dış ortamda çalışmaktadırlar. Bu nedenle termal konfor koşullarından negatif bir biçimde etkilenmekte, çok fazla sıcak, nem, rüzgâr ve soğukun etkisi altında kalabilmektedirler. Birden hava değişimlerinin olması, sıcaklığın yükselmesi veya azalması kişinin bedenini negatif etkilemekte, bundan dolayı çalışanların işe adaptasyonlarını da zayıflatmaktadır. Sıcak mekanlarda vazodilatasyon, ter bezlerinin hiperaktivitesi ve buna bağlı olarak vücut ısı kaybı yaşanmakta tüm bu olaylar göz önünde bulundurulduğunda bedende ısı krampı, sıcak çarpması, bitkinlik ve sürekli uyku hali görülmektedir. Ayrıca soğuk hava koşullarında da hipotermi ve donmalar oluşabilmektedir (Ahioğlu 2008).

Gönültaş ve ark (2018)'nin mevsimlik tarım işçileri ile yaptıkları çalışmalarında tarım işçilerinin %20,5'inin güneş çarpması sorununu yaşadıklarını bulmuşlardır.

Barınma Kaynaklı Riskler

Başta mevsimlik tarım işçileri olmak üzere tarım işçileri kötü koşullarda kalmakta ve birçok sağlık sorunları yaşamaktadırlar. Önemli bir kısmı çadırlarda kalan işçilerin olumsuz şartlarda yaşamlarını devam ettirmektedirler. Çoğu zaman işçiler çadırlarda banyo, tuvalet olmadığından, çadırlardan biraz ötede yere sopalar çakıp etrafını örtülerle çevreleyerek bu gereksinimlerin karşılanmaya çalışmaktadırlar. Bu koşullarda çalışanların tifo, sıtma, dizanteri gibi hastalıklara yakalanma riski yükselmektedir.

Mutfak malzemeleri ve besinleri devamlı açıkta ve hijyen açısından eksik koşullardadır. Buzdolapları olmadığından besinler kısa zamanda bozulmakta, bu durum da zehirlenmelerine neden olmaktadır. Tüm bunların yanında mevsimlik işçilerin atıklarının bertaraf edilememesi de başka açıdan sağlık risklerinin oluşmasına zemin hazırlamaktadır (Arcury ve Sara 2007; ILO, 2011; Yalçın ve ark, 2015).

Şanlıurfa'nın Hilvan ilçesindeki tarım işçilerinin çalışma yerlerine ve olanaklarına ilişkin yaşadıkları sorunlara bakıldığında; bunların başında beslenme, ortamın sağlıklı oluşu görülmektedir. Olumsuz barınma ve beslenme koşulları sağlık sorunlarını doğurduğu sonucuna ulaşılmıştır (Benek ve Ökten, 2011).

Yıldız (2016) çalışmasında mevsimlik tarım işçisi gençlerin tarlada çalışırken yarısından fazlasının çadırda (%80,7) konakladığını belirlemiştir. Arcury ve Sara (2007)'nin çalışmasında göçebe mevsimlik tarım işçilerinin tarım alanlarına yakın yerlerde, kolaylıkla sökülebilecek biçimdeki ilkel barınaklarda, çadırlarda ve mobil araçlarda konakladıkları belirtilmektedir.

Kazalar

Tarımsal işlemler esnasında kullanılan tarım makinaleri, tarım sektöründe oluşan kazaların asıl sebeplerindedir. Tarımsal kazaların sonucunda meydana gelen yaralanmalar yalnızca bu makineler ile çalışılırken değil, aynı zamanda makinelerin bakımı ile ilgili işlem sırasında da ortaya çıkmaktadır (Yurtlu ve ark, 2012).

Alçayır (2018) çalışmasında tarımda traktörle yapılan kazaların %41,90 olduğu ve bunun %20,90'ının tarım arabası ile gerçekleştiği sonucuna ulaşmıştır. Kazaların %39,50'sinin tarlada çalışma sırasında, %34,90'ının devrilme şeklinde olduğu görülmüştür. Tüm bu kazaların nedenleri incelendiğinde en göze çarpan oranın %32,60 ile dikkatsizliğe ait olduğu görülmüştür.

Aktuna'nın (2017) çalışmasının sonuçlarına göre iş kazasına maruz kalan kişilere ait değerlendirme sonuçlarına bakıldığında yaralanmalar içinde ilk sırada el kol ve vücut yaralanmalarının, ikinci sırada ise iş makinalarının neden olduğu yaralanmaların geldiği sonucuna ulaşılmıştır.

Gönültaş ve ark (2018)'nin mevsimlik tarım işçileri ile yaptıkları çalışmalarında tarım işçilerinin % 53,8'inin iş kazası/işle ilgili hastalık geçirdiği belirlenmiştir. Bu kazaların %16,8'inin düşme/çarpma, kesici/delici yaralanması, makine/basit alet kullanımı, servis kazasına bağlı sorundan oluştuğu belirtilmiştir.

Böcek Sokması

Hem tarım da çalışırken hem de barınma yerlerinde oluşabilecek risk faktörü ise çeşitli hayvanların ısırması ve sokmasıdır. Açık alanda çalışanlarda böcek ısırılmaları arasında en çok olarak akrep, yılan ve arı sokması ile dikkat çekmektedir. Bunların yanında hayvanların bulaştırdığı enfeksiyonlar da tarım çalışanları için risk oluşturmaktadır (Yalçın ve ark, 2015).

Kurt ve ark (2004) bir tarım ilinde yaptıkları çalışmada acile gelen zehirlenme vakalarının %26,3'ünün, yoğun bakımda yatanların %10,4'ünün hayvansal zehirlenmelerden (hayvan ya da böcek sokması) kaynaklı olduğunu bildirmektedir.

Arcak ve Kasımoğlu (2011)'nin çalışmasında tarımda çalışan işçilerin % 22'si akrep, böcek ve yılan sokması ile karşı karşıya kaldığını belirtmişlerdir.

Gönültaş ve ark (2018)'nin mevsimlik tarım işçileri ile yaptıkları çalışmalarında tarım işçilerinin %17,7'sinin böcek-yılan-akrep sokması yaşadıklarını ifade ettiklerini bulmuşlardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tarımsal alanda çalışanlarda karşılaşılabilecek riskler arasında kimyasal, ergonomik, termal, barınma, kazalar ve böcek sokmaları yer almaktadır. Tarım sektöründe çalışan grubun özelliklerine bakıldığında sosyo-ekonomik durumun ve eğitim seviyesinin düşük olması, yaş ortalamasının fazla olması, sosyal güvence olmadan çalışan sayısının fazla olması, ücretsiz aile işçiliğinin olması dikkat çekmektedir. Aynı zamanda tarımda çalışanların acil bir olay karşısında sağlık kurumuna ulaşmasının zor olması ölüm ve yaralanma riskini de arttırmaktadır. Tüm bunlar değerlendirildiğinde tarım sektöründe çalışan bireylere sağlığı koruma ve sürdürme açısından tarımsal risklerden korunmaya yönelik iş sağlığı ve güvenliği eğitimlerinin verilmesi ve bunun yaygın olarak yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ahioğlu, S. (2008). Tarım sektöründe iş sağlığı ve güvenliği ve risk değerlendirmesi. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlık Tezi, Ankara.
2. Akbaba, B.Z. (2010). Adana ili turunçgil yetiştiriciliği ve insektisit kullanımının değerlendirilmesi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Adana.
3. Aktuna, A. (2017). Tarım sektöründe çalışanların iş sağlığı ve güvenliği çerçevesinde bilgi, tutum ve algı düzeyleri: Tekirdağ Süleymanpaşa örneği. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ.
4. Alçayır, A. (2018). Konya İli Çumra İlçesi tarım işletmelerinde meydana gelen traktör ve tarım makineleri kaynaklı iş kazalarının belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.
5. Arcak, R., Kasımoğlu, E. (2011). Diyarbakır ili ve çevresinde tarımda çalışan işçilerin çevre ve sağlık sorunları. 38. Uluslararası Asya ve Kuzey Afrika Çalışmaları Kongresi, Ankara.
6. Arcury, T.A., Sara, A. (2007). Quandt delivery of health services to migrant and seasonal farm workers. *Annu. Rev. Public Health*, 28, 345–63.
7. Bakırcı, N. (2011). Tarımda çalışanların sağlığı ve güvenliği. *Türk Tabipleri Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 1, 7-13.
8. Baysel, B. (2013). Türkiye’de organik tarım üretiminin önemi ve tarımsal ürün ihracatı içerisindeki payı. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
9. Benek, S., Ökten, Ş. (2011). Mevsimlik tarım işçilerinin yaşam koşullarına ilişkin bir araştırma: Hilvan İlçesi (Şanlıurfa) örneği. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 10(2), 653 -676.

10. Bilir, N. (2012). Tarım çalışanlarında solunum sistemi hastalıkları. I. Tarım Sağlığı ve Güvenliği Sempozyumu, Şanlıurfa.
11. Blair, A., Freeman, L.B. (2009). Epidemiologic studies in agricultural populations: observations and future directions. *J Agromedicine*, 14 (2), 125-131.
12. Burdur, Z. (2018). An analysis of Pesticide use for cotton production through data mining: The case of Nazilli. Graduate School of Natural and Applied Sciences of Dokuz Eylül University, Master, İzmir.
13. Damalas, C.A., Koutroubas, S.D. (2016). Farmers' exposure to pesticides: toxicity types and ways of prevention. *Toxics*, 4, 1-10.
14. Donham, K.J., Thelin, A. (2006). Agricultural medicine occupational and environmental health for the health professions. Blackwell Publishing All right reserved, USA.
15. Erdal, G., Erdal, H., Akyıldız, B., Akyıldız, M., Çiçek, A. (2019). Pesticide use in fruit-vegetable production and awareness level of produces in Tokat province. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 7(10), 1515-1521.
16. GAP. (2013). Tarımda Çalışanların Sağlığı Araştırılması, Yayın No: 4.
17. Gönültaş, T., Aytaç, N., Akbaba, M. (2018). Mevsimlik tarım işçilerinin iş kazası ve işle ilgili hastalık geçirme durumlarının araştırılması. *Sakarya Tıp Dergisi*, 8(1), 117-126.
18. Gürbüz, B.E., Demiröz, F. (2018). Hizmet sağlayıcıların gözünden mevsimlik tarım işçisi anne olmak: algılar ve hizmetlere ilişkin deneyimler. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 29(2), 144-162.
19. ILO. (2011). Safety and Health in Agriculture. International Labour Office Geneva: ILO.
20. ILO. (2013). Calls for urgent globalaction to fight occupational diseases, Pressrelease, 26 April 2013. Erişim tarihi: 09.01.2020 https://www.ilo.org/global/about-the-ilo/newsroom/news/WCMS_211627/lang--en/index.htm

21. Kurt, İ., Erpek, G., Kurt, N., Gürel, A. (2004). Adnan Menderes Üniversitesi'nde izlenen zehirlenme olguları. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 5(3), 37 – 40.
22. Kutlu, S., Koruk, İ. (2014). Göçebe mevsimlik tarım işçileri: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve etkileyen faktörler. Turk J Public Health,12(2), 80-90.
23. López-Aragón, L., López-Liria, R., Callejón-Ferre, Á.J., Pérez-Alonso, J. (2018). Musculoskeletal disorders of agricultural workers in the greenhouses of Almería (Southeast Spain). Safety Science, 109, 219-235.
24. McCauley, L.A., Anger, W.K., Keifer, M., Langley, R., Robson, M.G., Rohlman, D. (2006). Studying health outcomes in farmworker populations exposed to pesticides. Environ Health Perspect, 114 (6), 953-60.
25. Mevsimlik Tarım İşçilerinin ve Ailelerinin İhtiyaçlarının Belirlenmesi Araştırması, (2011). Erişim tarihi: 09.01.20120. <https://docplayer.biz.tr/3177345-Mevsimlik-tarim-iscilerinin-ve-ailelerinin-ihtiyaclarinin-belirlenmesi-arastirmasi-2011-harran-universitesi-unfpa.html>
26. Neşeli, C. (2016). Ergonomik risk analizi yöntemlerinin karşılaştırılması ve bir kalıp imalat firmasında uygulanması. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.
27. Perry, M.J. (2008). “Agricultural health and safety” (In) Ed:Heggenhougen HK. International Encyclopedia of Public Health.
28. Sağlam, H. (2008). Melen Havzasında pestisit uygulamaları ve pestisitlerin biyolojik bozunma, yüzeysel akış ve sızma yüzdelerinin tahmini. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi ,İstanbul.
29. Sönmez, N. (2011). Elma hasadının ergonomik analizleri. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.
30. Tekbaş, Ö.F. (2010). Çevre sağlığı. Ankara, GATA, 313-20.

31. Tiryaki, O., Canhilal, R., Horuz, S. (2010). Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi, 26(2), 154-169.
32. Vyas, R. (2014). Ergonomic assessment of prevalence of musculoskeletal disorders among Indian agricultural workers. J Ergonomics, S4, 005.
33. WEB 2. (2019). İş cinayetleri, Ekim 2019. Erişim tarihi: 09.01.2020. <http://www.guvenlicalisma.org>
34. WEB 2, Tarım ilacı kullanımı. Erişim tarihi: 09.01.2020. <https://cevreselgostergeler.csb.gov.tr/tarim-ilaci-pestisit-kullanimi-i-85834>
35. Yalçın, M., Eren, G., Kara, Ö.F. (2015). Mevsimlik tarım işçilerinin çalışma alanlarında yaşadıkları sorunların tespit edilmesi ve çözüm önerileri. GAP VII. Tarım Kongresi, Şanlıurfa.
36. Yıldız, Ö. (2016). Mevsimlik tarım işçisi gençlerin sağlıklı Yaşam biçimi davranışları ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans Tezi, Şanlıurfa.
37. Yurtlu, Y.B., Demiryürek, K., Bozoğlu, M., Ceyhan, V. (2012). Çiftçilerin tarım makineleri kullanımına ilişkin risk algıları. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 49(1), 93-101.



Bölüm 12

ENDODONTİDE AĞRI VE AĞRI YÖNETİMİ

Ayfer Atav ATEŞ¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı

Giriş

Halk arasında endodontik tedavinin zor bir süreç olduğu, tedavi aşamasında ve sonrasında dayanılmaz ağrılı bir işlem olduğu bilinmektedir. Ancak endodontik tedavi yapılan ve yapılmayan bireyler değerlendirildiğinde; endodontik tedavi deneyimi olmayan bireylerin bu deneyimi olan bireylere oranla daha fazla anksiyeteye ve korkuya sahip olduğu görülmüştür. Bu konudaki görüşün değiştirilmesi zordur.

Hekimin bu konuda bireysel olarak yapması gereken hastayı karşılama anından başlayıp, hastanın klinikten çıkışına kadar sürmekte, gerekli ise doğru ilaçları kullanmasıyla devam etmektedir. Öncelikli olarak kliniğe başvuran hastayı sakin bir tavırla karşılayıp aceleci müdahalelerden kaçınmamız gereklidir. Ağrı nedenini doğru teşhis etmek için detaylı bir tıbbi ve dental anamnezin ardından klinik muayene, elektrikli ve termal pulpa testi, perküsyon ve palpasyon testleri, radyografik muayene yöntemleri kullanılmalı, odontojenik ağrı odontojenik olmayan ağrıdan ayırt edilmeli pulpa ya da periaradiküler kaynaklı olduğu, ayrıca periodontal dokuların etkilenip etkilenmediği bilinmelidir (1). Doğru teşhisten sonra hasta bilgilendirilip, tedavinin aşamaları ve süresi detaylı bir şekilde anlatılmalıdır. Bu hastanın anksiyetesini azaltacak ilk adımdır.

Pulpa; diş çürüğü, travma ya da restoratif prosedürler gibi dış uyaranlara karşı yanıt oluşturur. Endodontik ağrının en sık rastlanan sebebi ise çürüğün dişin derinliklerine ilerlemesiyle pulpa dokusunun iltihaplanmasıdır. Bu ağrı geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz pulpitiye yanıt olarak ortaya çıkar. Endodontik ağrı, endodontik tedavi öncesi ağrı, endodontik tedavi sırasındaki ağrı ve endodontik tedavi sonrasındaki ağrı olarak tanımlanabilir (2). Çürük ilerlemesi devam ederek inflamatuvar süreçle sonuçlanır. Pulpanın ince kapillere sahip olması sebebiyle onarımı zordur. Uzun süreli çürüğe karşı, pulpa savunma

mekanizması olarak kalsifikasyon oluşturur. Birçok çalışmada semptomlu ya da semptomsuz çürük lezyonlarında pulpada endotoksinler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu oranın ağırlı dişlerde daha fazla olduğu gözlenmiştir (3). Diş çürükleri, pulpayla etkileşime girip yanıt oluşturan çeşitli mikrobiyal ve diğer bileşenlere sahiptir. Semptomatik irreversible pulpitisli ve akut apikal periodontitisli hastalarda, devital ve enfekte apikal periodontitisli hastalara nazaran daha çok ağrı gözlenir.

Diş travması; kazalara bağlı olarak oral kavitenin diş yapılarındaki yaralanmasıdır ve hem erişkin hem de çocuk hastalarda görülmektedir. Yapılan çalışmalarda erişkin erkeklerin daimi santral kesici dişlerinde yaralanmanın daha fazla olduğu gözlenmiştir. En sık maksiller santral dişlerin kronlarında görülen kırıklardır ve bu dişlere form-fonksiyon kazandırmak için endodontik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (4).

İşlem Öncesi Stratejiler

Ağrı yönetiminin ilk adımı doğru tanı koymaktır. Hastadan ayrıntılı anamnez almakla başlayıp, klinik muayene ve testleri birleştirerek, radyografları değerlendirerek sonuçlandırılır. Pulpanın durumu ile ilgili bilgi edinmek için pulpa sensitivite testleri (tercihen soğuk ve elektrikli pulpa testi gibi en az iki farklı test), restorasyon marginlerinin incelenmesi, dişin tüm yüzeylerini sondlama, perküsyon, palpasyon, mobilite, transülünasyon, ısırtma testi, periapikal radyograflar kullanılmaktadır (5). Kronik apikal periodontitis ve devital dişlerde tedavi sırasında ağrı düzeyi minimum seviyedeysen, primer akut apikal periodontitis ile birlikte görülen geri dönüşümsüz pulpitis vakalarında tedavi sırasında ağrıyla başatmanın oldukça zor olduğu unutulmamalıdır. Hastanın preoperatif ağrı seviyesi; tedavi öncesi ne kadar fazla ise yeterli miktarda anestetik etkinliği sağlamak ve ağrısız bir tedavi sunmak da o kadar zordur, ayrıca bu hastalarda postoperatif ağrı insidansı da yüksektir (6).

Premedikasyon

Dokuz adet randomize kontrollü araştırmayı değerlendiren bir çalışmada inferior alveoler nerve (IAN) blok anestesiden 1 saat önce ‘ibuprofen, ketorolak, diklofenak, indometazin, lornoxikam’ non-steroid anti-inflamatuarlarından (NSAI) birini kullanan geri dönüşümsüz pulpitisli hastaların anestezi başarısının istatistiksel olarak kullanılanlara oranla daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Ancak aynı çalışmada benzodiazepamlarla ilgili yeterli literatür bilgisine rastlanmadığı belirtilmiştir (7). Nagendrababu ve ark. yaptıkları derlemede 2017 yılına kadar yapılan çalışmaları inceleyerek ibuprofenin 400 mg altındaki dozlarda kullanımın aynı etkiyi yaratmadığını bildirilmiştir (8).

Buna rağmen unutulmamalıdır ki, semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda işlem öncesinde NSAI kullanan hastalarda da ek anestezilere ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu konuda steroidlerle ilgili de çok fazla çalışma yapılmış olup ağrıyı azalttığı gözlenmiştir.

Anksiyolitikler

Lokal anesteziyelere ek olarak preoperatif anksiyolitik verilmesinin ağrıyla mücadelede çok etkili olabileceği düşünülmüştür. Bunun sebebi; anksiyete artışının ağrıyı arttırdığının bilinmesidir. Ancak geridönüşümsüz pulpitisli hastalarda triazolam ve alprazolam preoperatif kullanımıyla yapılan çalışmada ekstra bir başarı elde edilmemiştir (9,10).

Anestezi

Anestezi ile ilgili başarısızlıklar klinisyenin endodontik tedavi esnasındaki tüm prosedürlerini zorlaştırmaktadır. Eğer hastada yeterli anestezi oluşmamış ise ve hekim tedaviye bu şekilde devam etmekte ısrar eder ise hastanın anksiyetesi ve dental fobisi artar, ayrıca bu hastalarda postoperatif ağrının da arttığı gözlenmiştir. Anestezinin başa-

rısız olmasında klinisyenin rolü çok büyüktür (11). Doğru anestezi solüsyonunun kullanılmaması, yanlış teknik ile anestezi uygulanması bu durumun başlıca sebeplerindedir. Hastaya bağlı faktörler ise inferior alveolar blok anesteziinde retromolar foramen, bifid inferior alveolar sinir ve diğer bölgelerdeki aksesuar mental foramen, aksesuar innervasyonlar, sinir anastomazları gibi anatomik sebeplerin yanı sıra patolojik sebepler ve psikolojik sebeplerden bahsedebiliriz. Patolojik sebeplerin inflamasyon ve enfeksiyon kaynaklıdır.

Bazen ağrısız tedavi imkansız olabilmektedir. Ağrıya ilgili çalışmalar farklı diş gruplarında yapıldığı için ve farklı ağrı skalalarının kullanımından dolayı genelleme yapmak zordur. Ancak inferior alveolar blok anesteziinin mandibulanın yapısından dolayı başarısının düşük olması, alt çenede büyük azı ve küçük azı dişlerinin üst çene dişlerinden daha fazla ağrı gözlenmesine sebep olmaktadır. Tedavi sırasında ağrıyı azaltmanın en etkili yolu; etkili anestezi sağlanmasıdır. Mandibular anesteziinin başarısızlığının en büyük sebebi aksesuar innervasyon varlığıdır. Aksesuar innervasyon; pulpanın innervasyonunun tek kaynağının inferior alveolar sinirin olmamasıdır. Pterygomandibuler boşluğun üst tarafında inferior alveolar sinirden ayrılan dal buna sebep olabilmektedir. Eğer bu dal mandibuler foramene uzak ise anestezi solüsyonunu arttırmak yani ikinci inferior alveolar sinir anesteziisi yapmak işe yaramayacaktır. İşe yaradığı durumlar aksesuar sinirin mandibuler foramene yakın olduğu durumlardır. Bunu da klinik şartlarda ayırt etmememiz zordur. Aksesuar innervasyona en fazla neden olan sinirlerden biri n. mylohyoideustur. N. mylohyoideus mandibuler dişlerden afferent sinirler taşımaktadır. Bifid mandibuler sinir ise anesteziinin başarısızlığına sebep olan anatomik farklılıklardandır, ikinci bir mandibuler foramen varlığı genellikle panoramik radyografiden tespit edilebilmektedir. Bifid alveolar sinir ve kanal varlığında Gow-Gates tekniği

standart inferior alveoler sinir blok anestezisinden daha başarılı sonuçlar vermektedir.

Elektrikli pulpa ve soğuk testlerine cevap olmasa da bazen hastanın işlem sırasında yine de ağrısı olmaktadır. Bunun sebebi ise; bu testlerin hızlı ve yavaş iletimden sorumlu A liflerinin uyarısıyla yapılmasıdır. Daha derin nosisepsiyonu sağlayan C liflerinin uyuşmaması ve bununla birlikte bu liflere bağlı TTX (tetradoksin) rezistans sodyum kanallarının inflamasyon sırasında artan prostoglandin seviyesi ile paralel artması, anesteziye olan sinir cevabını azaltmaktadır. Ayrıca irreversibl pulpitis gibi pH'ın düşük olduğu inflame dokularda, sağlıklı dokulara göre daha az oranda lokal anestetik molekülün sinir kılıfını geçmesi ve bölgedeki genişlemiş kan damarlarından anestetik moleküllerin artan absorpsiyonu nedenleriyle lokal anestetik materyallerin sinir iletim blokajı daha zor olmaktadır. Doku pH'ı bütün lokal anestetikleri aynı oranda iyon tuzağına düşürmemekte, bu oran pKa değerlerine göre farklılık göstermektedirler. Bu yüzden pH'ı 7.4 ila 6.6 olan dokularda mepivakain, lidokain ve bupivakain ile karşılaştırıldığında iyon tuzağına karşı daha dirençlidir. Bu durum, anestetik başarı yönünden farklı solüsyonlara göre farklı sonuç alınmasını açıklamakta ve mepivakainin irreversibl pulpitisli hastalarda lidokain ve bupivakaine göre daha avantajlı olabileceğini göstermektedir (12).

ANESTEZİ

Hastanın daha önceki anestezi deneyimleri göz önünde bulundurulmalıdır. 'Daha önce anestezim tutmamıştı', 'ağrı ile tedavi edildim', 'defalarca anestezi yapıldı' tarzında cümleler kuran hastalarda genellikle başarısız anestezi gözlenmektedir. Bu hastalarda ek anestezi yapılmak zorunda kalınabileceği unutulmamalıdır (13).

Anestezi Solüsyonu

İrreversible pulpitisli dişlerde daha yüksek başarılı anestezi sağlamak için farklı hacimler, solüsyonlar ve konsantrasyonlar denenmiştir. Yüzde 4 artikain içeren anestezi mandibuler infiltrasyon anesteziğinde oldukça başarılı olmasına rağmen, blok anestezide diğerlerine üstünlüğü ispatlanmamıştır. Artikain (%4) mandibuler infiltrasyon anesteziğinde lidokainden daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Lidokain ve prilokainin de konsantrasyonu %4'e artırıldığında benzer etki gözlenmemiştir. Artikainin üç boyutlu yapısı infiltratif anestezideki etkinliğinin sebebi olarak görülmektedir. Tiofen halkası, amin nitrojen ve ester carbonil oksijen arasında var olan internal hidrojen bağı, kemiğin içerisine girdiğinde molekülü katlayabilmesi bu özelliği vermektedir (14,15,16).

Bazı araştırmacılar anestezi miktarını arttırmanın inferior alveolar blok anestezisinin başarısını arttırdığını düşünmektedir (12). Anestezinin miktarını arttırmak anestezi süresinin etkinliğini arttıracak gibi TTX (tetradoksin) rezistans Na kanal sayısını azaltacağına inanmaktaydılar. Son yıllarda yapılan araştırmalar ise anestezi miktarını arttırmanın irreversible pulpitisli dişlerde IAN blok anestezisinin mandibuler büyük azılarda pulpal anesteziye bir etkisinin olmadığını gösterdi (17). Ancak yapılan bu çalışmalar lidokain ile yapılmıştır. Artikainin 1,8 mL ile 3,6 mL kullanımını değerlendiren bir çalışmada miktarın artmasıyla anestezik etkinliğin istatistiksel olarak arttığı sonucunu bulmuştur (18).

Aggarwal ve ark. (19) bir başka çalışmada % 2 Lidokain, % 4 Artikain ve % 0.5 Bupivakain'in inferior alveolar anestezide etkinliğini karşılaştırmışlar, ancak artikainin ağrıyı azaltma yüzdesi daha yüksek olmasına rağmen, anestezilerin pulpal etkinliği arasında istatistiksel bir fark bulamamışlar.

Parirokh ve arkadaşları bupivakain ve lidokaini karşılaştırdıkları çalışmada da aralarında bir fark bulamamışlardır (20). Bunun sebebi bupivakainin anestezi etkinliğinin başlaması için geçen sürenin biraz daha uzun olmasıdır. Bu sebeple bu anestezi madde işlem sırasında diğerlerine nazaran bir üstünlük sağlansa da uzun etkili olduğu için postoperatif ağrının daha az hissedilmesinde rol oynar (21). Mepivakain (%3) ek olarak kullanılmasının diğer solüsyonlara oranla bir üstünlüğü gözlenmemiştir ancak epinefrin kullanımı sakıncalı hastalarda bu solüsyonun rahatlıkla kullanılabilir olması göz önünde bulundurulmalıdır (22). 1:100,000 epinefrin içeren % 2 mepivakain ve %2 lidokainin karşılaştırıldığı bir çalışmada mepivakainin istatistiksel olarak daha etkili olduğu görülmüştür (23). Inferior alveolar sinir anestezisinin dudakta uyuşukluk başlangıcı 5-7 dakika arasında gözlenmektedir (24,25,26). Ancak unutulmamalıdır ki pulpal anestezinin başlangıcı kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 15 dakikadır. Bazı hastalarda bu sürenin 30 dakikaya kadar uzadığı gözlenmiştir (24,25,26,27). Bu sebeptendir ki ikinci anesteziden sonra pek çok hekim anestezinin başarılı olduğunu gözlemlemektedir (28). Dudak uyuşukluğunun olmaması inferior alveolar sinir bloğunun uyuşmadığı, anestezinin doğru bir şekilde yapılmadığı anlamına gelir. Bu sebeple tedaviye başlamadan önce ikinci kez alveolar sinir bloğu yapılmalıdır. Ayrıca dudak uyuşukluğunun oluşu pulpal anestezinin de oluştuğu anlamına gelmemektedir. 1.8 mL %2 lidokain 1:100,000 ile yapılan inferior alveolar blok sonrası dudak uyuşukluğunun gözlemlendiği hastalarda yapılan çalışmalarda Cohen et al.(29) sadece %62'sinde, Nusstein J. et al (30) sadece %38'inde mandibuler molar dişlerde pulpal anestezi oluştuğu gözlemlenmiştir. İkinci mandibuler anestezinin yapılması anestezinin başarısını yaklaşık %30 arttırdığını ve bunun %6'sının ilk anestezinin yanlış yere yapılması sebebiyle olduğunu savunan araştırmalar da vardır. (17)

Anestezi Solüsyonunun Tamponlaması

Anestezik solüsyonun tamponlamasının anestezinin başarısını artırıp arttırmadığı ile ilgili çalışmalar yapılmış, semptomatik irreversible pulpitisli dişlerde tamponlama solüsyonunun, % 2 lignokainin IANB uygulamasından 15 dakika infiltrasyon ile enjekte edilmesinin IANB anestezisinin başarısını anlamlı oranda arttırdığı gözlenmiştir. Sodyum bikarbonatın lignokainin asidik yapısını tamponlamak için eklenmesinin enjeksiyon ağrısını ve anestezinin başlama süresini azaltmadığı gözlenmiştir. Hyalüronidaz eklendiğinde ise pozitif hiç bir etkisinin olmamasıyla birlikte hastalarda trismus gözlenmiştir (31,32). Normal pulpalı ve irreversible pulpitisli dişlerde anestezi solüsyonuna mannitol eklenmesi ile yapılan çalışmalarda anestezinin etkinliğinin artması; perinöral zarı geçiçi olarak çözmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak mannitolün etkisiyle ilgili daha fazla çalışma yapıp, net bilgiler elde edilmesi gerekmektedir (33).

Maksiller Anterior Dişlerde Anestezi

Genellikle bu hastalarda ek anestezie ihtiyaç duyulmadan endodontik tedavi ağrısız yapılabilir. Semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda bukkal infiltrasyon anestezisi ile birlikte, rubber dam kleminin ağrıya sebebiyet vermemesi için palatinal infiltrasyon anestezisi uygulanmalıdır. İhtiyaç duyulduğu durumlarda intraösseöz anestezi başarılı olmaktadır. Anestezi süresi ortalama 1 saattir. Bu sebeple dental işlemin uzaması durumunda ikinci bukkal infiltratif anestezi uygulanabilir (34).

Maksiller Premolar ve Molar Dişler Anestezisi

Bu dişlerde genellikle anestezi sağlamak zor olmaktadır ancak klinisyen bu konuda dikkatli olmalıdır. Bukkal infiltrasyon anestezisi kullanılabilir ya da molarlar için posterior superior alveoler (PSA) blok anestezisi uygulanabilir. Rubber dam klembi için mutlaka 0,5 mL palatinal infiltrasyon anestezisi önerilir. Palatinal anestezi

molar dişlerin palatinal kanalının anestezisini de sağlar. Eğer anestezi başarılı olmadıysa intraösseöz anestezi uygulanması iyi bir seçenektir. Anestezi süresinin kısa olduğu unutulmamalı, işlem uzun sürer ise infiltratif anestezi tekrar edilmelidir (34).

Total Pulpa Nekrozlu, Periradiküler Lezyonlu, Semptomatik Dişlerde Anestezi

Bu dişlerde tedavi esnasında inanılmaz ağrı gözlemlenebilir. Mandibuler bölgede ise mutlaka inferior alveoler blok ve bukkal infiltrasyon anestezi yapılmalıdır. Maksiller dişler için konvansiyonel infiltratif ve blok anestezi yapılabilir. Eğer yumuşak dokuda şişlik (selülit ve ya abse) var ise şişliğin diğer tarafından da anestezi (ikinci blok veya infraorbital anestezi) yapılır. Bu kemikteki ve yumuşak dokulardaki uyuşukluğu arttıracaktır. Uyuşukluk hissedildiği andan itibaren çok yavaş yavaş giriş kavitesi açılmalıdır, yüksek torktan kaçınılmalıdır. Eğer bu sırada ağrı çok şiddetli hissediliyorsa; intrapulpal, intraligament ve intrapulpal anestezilerden kaçınılmalıdır. Çünkü bu anesteziler genellikle işe yaramamakta ve bu hastalarda çok ağrılı uygulanmaktadır. Unutulmamalıdır ki bu hastalarda anestezi başarısızlığı inflamasyondan kaynaklanmaktadır, hastaya durum anlatılmalıdır (34).

Asemptomatik ve Periapikal Lezyonlu Dişlerde Anestezi

Bu hastalarda genellikle geleneksel anestezi yöntemleriyle ağrısız tedavi gerçekleştirilmektedir. Çok nadiren intraösseöz anesteziye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalarda intrapulpal anestezi bakteri ve debris kanal içinden periapikal alana taşımamak için önerilmemektedir (34).

Mandibuler Dişlerde İ inferior Alveoler Sinir Anestezi

Standart inferior alveoler anestezi başarısızlık oranı %30-81 arasında değişmektedir, Gow gates aneste-

zisinin başarısızlık oranı ise %13-65 arasındadır. Bu sebeple anestezi uygulandıktan sonra anestezinin yeterliliği elektrikli pulpa ve soğuk testi ile kontrol edilmelidir. Yapılan çalışmalarda iki anestezi tekniği arasında semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda başarı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ancak bu demek değildir ki Gow gates tekniği daha başarısızdır. Bir tekniğin başarısız olduğu durumda diğeri kullanılabilir. (35)

Topikal Anestezi

Lokal anestezi uygulamasından önce topikal anestezi uygulanmasının enjeksiyon yerinin ağrısına etkisi ile ilgili net bir fikir birliğine varılamamıştır, ancak bazı çalışmalar göstermiştir ki palatinal anestezi ve inferior alveolar blok öncesi yapılmasının ağrıya hiçbir etkisi olmamıştır (36,37).

Bukkal İnfiltrasyon Anestezisi

Semptomatik irreversible pulpitisli dişlerde IANB anestezisi başarılı değil ise tek başına bukkal infiltrasyon anestezisi etkili değildir. Ancak asemptomatik dişlerde 1 ampül bukkal anestezi IANB anestezine ek olarak verilir ise anestezinin başarısı %88 arttırmaktadır (38).

Periodontal Ligament Anestezisi (İntraligamenter anestezi)

İnferior alveolar blok anestezisi başarısız olduğunda klinisyenler genellikle ikinci kez anestezi uygulayıp bu şekilde daha başarılı olduklarına inanmaktadırlar ancak bunun sebebi bazı bireylerde anestezinin pulpal etkisinin geç başlamasıdır. Aslında bu durumlarda ilk yapılan anestezinin etkisi yeni başladığı için uyuşma olmaktadır. Eğer ilk anesteziden sonra dudak uyuşukluğuna rağmen ve 15 dakikadan daha fazla beklenmişse ve pulpal anestezi sağlanmadıysa ek anestezilere başvurmak da iyi bir tercihtir. Bunlardan biri periodontal ligament anestezisidir.

İntraligamenter enjeksiyonda anesteziik çözelti, cribriform plakasından dış çevresindeki kemik iliği boşluklarına doğru yapılır. Birincil yol periodontal ligamentten geçmediği için, enjeksiyon bir basınç enjeksiyonu yerine bir tür intraosseöz enjeksiyon olarak düşünülebilir (38)

Periodontal ligament anesteziisi irreversible pulpitisli hastalarda ek anestezi olarak kullanıldığında %63-74 arasında başarı sağlamaktadır. Tekrar edildiğinde ise bu oran %92-96'ya çıkmaktadır (39,40,41,42). Wand (CompuDent, Livingston, NJ, USA) cihazı periodontal ligament anesteziisi için üretilen cihazlardan biridir. Bu cihazda solüsyonun zerk edilişi pedalla kontrol edilebilmektedir, hızlı ve yavaş modu mevcuttur. Bu cihazda hızlı ayarda 1,4 mL solüsyon 1 dakikada da verilebiliyor, 4 dakika 45 saniyede de verilebiliyor. Periodontal ligament enjeksiyonu için yavaş modu kullanılmaktadır. Bu cihazla yapılan anestezi 1. Molar için ortalama 31-34 dakika kadar anestezi sağlamaktadır. Bu anestezi tekniğinin en önemli özelliklerinden biri özel bir ekipman olmasa da yapılabilir, ancak intraosseöz anesteziiden daha az hacimde verilmesi sebebiyle daha kısa süre etkilidir (ortalama 10 dakika).

İntrapulpal Anestezi

Endodontik tedavi sırasında pulpa odasına ulaşılmamışsa, periodontal ligament anesteziisi başarısız ise öncelikli olarak inraosseöz anesteziye başvurulur, daha sonra intrapulpal anestezi denir. Çünkü intrapulpal anestezi hasta açısından ağrılı ve travmatiktir. Pulpal anestezi; anesteziik solüsyonun yüksek basınç ile pulpa içerisine verilmesidir ve anestezi başarısızlığında vital dişlerde hastanın konforlu bir tedavi süreci geçirmesinde yardımcı olur. Endodontik giriş kavitesi açılırken dentinden pulpa odasına girişte hastanın ağrısı oluyor ise bu yöntem kullanılmaktadır.

Bu anestezi tekniğinde henüz pulpa odasına giriş yapılmamış iken anestezi solüsyonu emdirilmiş bir pamuk pelet öncelikle kavitenin içerisine serbestçe bırakılarak 30 saniye beklenir, ardından yine aynı şekilde anestezili pamuk tampon 2-3 dakika bekletilerek dentin tübüllerine anestezinin diffüze olması sağlanır. Daha sonra düşük devirli driller ile pulpa odasına küçük bir açılım sağlanır. Açılımin büyüklüğüne göre 25-, 27-, 30- gauge enjektör bükülerek kullanılır. En az 20 saniye basınç altında ortalama 0,2 mL anestetik solüsyon pulpa odasına verilir. Bu anestezi kısa sürede etkisini gösterir, ancak 15-20 dakika içerisinde pulpa ekstirpasyonunun yapılması gerekmektedir.(43)

Intraosseöz Anestezi

İntraosseöz enjeksiyon, anestezi yapılacak dişin bitişiğindeki süngersi kemiğe (kansellöz) doğrudan lokal anestetik solüsyonun verilmesiyle gerçekleştirilir. Bunun için mutlaka özel ekipmana ihtiyaç vardır. Stabident system (Fairfax Dental Inc, Wimbledon, UK), X-Tip system (Dentsply, York, PA, USA) ve IntraFlow handpiece (ProDex Inc, Santa Ana, CA, USA) gibi farklı markalar piyasada bulunmaktadır. Genellikle 27 gauge uçlu enjektörle anestetik solüsyon verilir. Anestezinin verilmesiyle birlikte uyusukluk başlaması en önemli avantajlarından. Mandibuler ve maksiller ikinci molarlarda dişin mezialine, diğer tüm dişlerde uyuşturulacak dişin distaline uygulanır (44).

Kalp hızı yüksek bireylerde; anestetik solüsyonun içeriğindeki epinefrinden dolayı bu anestezinin uygulanmaması önerilir (45).

Nitröz Oksit Sedasyonu

Nitröz oksit sedasyonu endişeli hastalarda minimal sedasyon için mükemmeldir. Analjezik bir etki yaratır ve IANB etkisini artırır, inhalasyon yoluyla uygulanır.

Anestezi süresi

1.8 mL 1:100,000 epinefrin içeren %2 lidokain ile yapılan inferior alveole blok anestezisi 80–90 dakika, 1:200,000 epinefrin içeren % 4 artikain yaklaşık 120 dakika etkili olmaktadır (46).

Akut Alevlenme (Flare up)

Endodontik tedaviyi takiben mekanik, kimyasal ya da mikrobiyal yaralanmayla şiddetli ağrı ve şişlik durumudur. Mekanik ve kimyasal yaralanmalar iyatrojenik kaynaklı olmasına rağmen mikrobiyal yaralanmanın sebebi mikroorganizmalar ve ürünleridir, bunlar akut alevlenmeye en sık sebep olan etkenlerdir. Hastalar kliniğe randevusuz başvururlar (47).

Mikrobiyal nedenler

Kanal tedavisi sırasındaki prosedürlerin sonucu olarak konak ve mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması randevular arası ağrıya neden olabilir (48). Ağrının *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella* türleri gibi patojenik bakteri varlığına bağlı olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (48). Yapılan bir çalışmada flare up olgularında *F. nucleatum*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* türleri izole edilmiştir. Mikroorganizma sayısı akutlaşmada en önemli faktörlerden biridir. Ayrıca bireyin savunma mekanizması da randevular arası ağrıya etkilidir. Düşük savunma sistemi olan hastalarda endodontik tedavi sonrasında daha sık semptom gözlenmektedir.

Endodontik müdahale ile çevresel faktörlerin değişimi gözlenir ve kök kanalına oksijen girişi olur. Bunun kök kanalındaki oksidasyon-indirgeme potansiyelini (Eh) değiştirebileceği ve bunun sonucunda akut alevlenmenin meydana gelebileceği ileri sürülmüştür (49). Bu teori, Eh'deki artışın mikrobiyal büyüme paterninin anaerobikten aerobikliğe değişmesine neden olacağı gerçeğine da-

yanmaktadır. Fakültatif anaerobun enerji verimi, oksijenin varlığında anaerobik koşuldan daha belirgindir. Bu teori spekülatif kabul edilir ve geçerli olduğunu gösteren hiçbir bilimsel kanıt yoktur.

İkincil intraradiküler enfeksiyonlara birincil enfeksiyonda bulunmayan ve tedavi sırasında, randevular arasında veya hatta endodontik tedavinin tamamlanmasından sonra aseptik koşulların sağlanmaması sonucu kök kanal sistemine girmiş olan mikroorganizmalar neden olmaktadır (50,51,52).

Kök kanalına erişen mikroorganizmalar böyle yeni bir ortama hayatta kalmayı ve kolonileşmeyi başarır, ikincil bir enfeksiyon görülür ve bu postoperatif ağrının nedenlerinden biri olabilir.

Mikrobiyal olmayan nedenler:

Periradiküler dokudaki mekanik ve kimyasal hasar ağrıya neden olan inflamatuvar reaksiyona sebep olur. Bu durum yaralanma şiddeti, doku hasarının şiddeti, inflamatuvar yanıtın şiddeti gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Periradiküler dokunun inflamasyonunun mekanik hasarı genellikle overenstrümantasyon ve taşkın dolgu maddelerinden kaynaklıdır. Periapikal alana taşırılan irrigasyon solüsyonu ile periapikal bölgedeki doku hasarı doğru orantılıdır (48).

Seanslar arası ağrı genellikle periradiküler dokudaki akut enflamasyon sebebiyle oluşur. Periradiküler dokulardaki irritasyon; vazodilatasyonda artış, vasküler geçirgenlikte artış, inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi gibi inflamatuvar süreci başlatan maddelerin salınımına yol açar. Enflamasyon kimyasal mediatörleri arasında vazoaktif aminler, prostaglandinler, lökotrienler, sitokinler, nöropeptitler, lizozomal enzimler, nitrik oksit, oksijen kaynaklı serbest radikaller ve plazma kaynaklı faktörler (kompleman, kinin ve pıhtılaşma sistemleri) bulunmaktadır (52).

Akut Alevlenme Tedavi Stratejileri

1. Tekrar şekillendirme (alışma boyu tekrar kontrol edilmeli, ek kanal varlığı gözden geçirilmelidir)
- 2.. İnsizyon & Drenaj
3. İntrakanal Medikamenti uygulamak
4. Okluzal Redüksiyon
5. Non-steroid anti-inflamatuar kullanımı

KAYNAKÇA

1. Rosenberg, Paul A. "Clinical strategies for managing endodontic pain." *Endodontic Topics* 3.1 (2002): 78-92.
2. Rosenberg, P. A. *Endodontic pain: diagnosis, causes, prevention and treatment*/[edited by]. (2014), XVI, 183 p.71 illus., 53 illus. in color.
3. Khabbaz, M. G., Anastasiadis, P. L., & Sykaras, S. N. (2000). Determination of endotoxins in caries: association with pulpal pain. *International endodontic journal*, 33(2), 132-137.
4. Bastone, E. B., Freer, T. J., & McNamara, J. R. (2000). Epidemiology of dental trauma: a review of the literature. *Australian dental journal*, 45(1), 2-9.
5. Abbott, P. V., & Yu, C. (2007). A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. *Australian Dental Journal*, 52, S17-S31.
6. O'Keefe, E. M. (1976). Pain in endodontic therapy: preliminary study. *Journal of endodontics*, 2(10), 315-319.
7. Lapidus, D., Goldberg, J., Hobbs, E. H., Ram, S., Clark, G. T., & Enciso, R. (2016). Effect of premedication to provide analgesia as a supplement to inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *The Journal of the American Dental Association*, 147(6), 427-437.
8. Nagendrababu, V., Pulikkotil, S. J., Veettil, S. K., Teerawattanapong, N., & Setzer, F. C. (2018). Effect of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug as an Oral Premedication on the Anesthetic Success of Inferior Alveolar Nerve Block in Treatment of Irreversible Pulpitis: A Systematic Review with Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Journal of Endodontics*, 44(6), 914-922.e2. doi:10.1016/j.joen.2018.02.017
9. Lindemann, M., Reader, A., Nusstein, J., Drum, M., & Beck, M. (2008). Effect of sublingual triazolam on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 34(10), 1167-1170.

10. Khademi, A. A., Saatchi, M., Minaiyan, M., Rostamizadeh, N., & Sharafi, F. (2012). Effect of preoperative alprazolam on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 38(10), 1337-1339.
11. Reader, A., & Nusstein, J. (2002). Local anesthesia for endodontic pain. *Endodontic Topics*, 3(1), 14-30.
12. Hargreaves, K. M., & Keiser, K. (2002). Local anesthetic failure in endodontics: mechanisms and management. *Endodontic Topics*, 1(1), 26-39.
13. Weinstein, P., Milgrom, P., Kaufman, E., Fiset, L., & Ramsay, D. (1985). Patient perceptions of failure to achieve optimal local anesthesia. *General dentistry*, 33(3), 218.
14. Nydegger, B., Nusstein, J., Reader, A., Drum, M., & Beck, M. (2014). Anesthetic comparisons of 4% concentrations of articaine, lidocaine, and prilocaine as primary buccal infiltrations of the mandibular first molar: a prospective randomized, double-blind study. *Journal of endodontics*, 40(12), 1912-1916.
15. Skjevik, Å. A., Haug, B. E., Lygre, H., & Teigen, K. (2011). Intramolecular hydrogen bonding in articaine can be related to superior bone tissue penetration: a molecular dynamics study. *Biophysical chemistry*, 154(1), 18-25.
16. Kuhn B, Mohr P, Stahl M. Intramolecular hydrogen bonding in medicinal chemistry. *J Med Chem*. 2010;53(6):2601-2611.19
17. Fowler, S., & Reader, A. (2013). Is a volume of 3.6 mL better than 1.8 mL for inferior alveolar nerve blocks in patients with symptomatic irreversible pulpitis?. *Journal of endodontics*, 39(8), 970-972.
18. Abazarpour, R., Parirokh, M., Nakhaee, N., & Abbott, P. V. (2015). A comparison of different volumes of articaine for inferior alveolar nerve block for molar teeth with symptomatic irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 41(9), 1408-1411.

19. Aggarwal, V., Singla, M., & Miglani, S. (2017). Comparative Evaluation of Anesthetic Efficacy of 2% Lidocaine, 4% Articaine, and 0.5% Bupivacaine on Inferior Alveolar Nerve Block in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Prospective, Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Journal of Oral & Facial Pain & Headache*, 31(2).
20. Parirokh, M., Yosefi, M. H., Nakhaee, N., Abbott, P. V., & Manochehrifar, H. (2015). The success rate of bupivacaine and lidocaine as anesthetic agents in inferior alveolar nerve block in teeth with irreversible pulpitis without spontaneous pain. *Restorative dentistry & endodontics*, 40(2), 155-160.
21. Parirokh, M., Yosefi, M. H., Nakhaee, N., Manochehrifar, H., Abbott, P. V., & Forghani, F. R. (2012). Effect of bupivacaine on postoperative pain for inferior alveolar nerve block anesthesia after single-visit root canal treatment in teeth with irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 38(8), 1035-1039.
22. Lammers, E., Nusstein, J., Reader, A., Drum, M., Beck, M., & Fowler, S. (2014). Does the combination of 3% mepivacaine plain plus 2% lidocaine with epinephrine improve anesthesia and reduce the pain of anesthetic injection for the inferior alveolar nerve block? A prospective, randomized, double-blind study. *Journal of endodontics*, 40(9), 1287-1292.
23. Visconti, R. P., Tortamano, I. P., & Buscariolo, I. A. (2016). Comparison of the anesthetic efficacy of mepivacaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of endodontics*, 42(9), 1314-1319.
24. Vreeland, D. L., Reader, A. L., Beck, M., Meyers, W., & Weaver, J. (1989). An evaluation of volumes and concentrations of lidocaine in human inferior alveolar nerve block. *Journal of endodontics*, 15(1), 6-12.
25. Chaney, M. A., Kerby, R., Reader, A., Beck, F. M., Meyers, W. J., & Weaver, J. (1991). An evaluation of lidocaine hydrocarbonate compared with lidocaine hydrochloride for inferior alveolar nerve block. *Anesthesia progress*, 38(6), 212.

26. Hannan, L., Reader, A., Nist, R., Beck, M., & Meyers, W. J. (1999). The use of ultrasound for guiding needle placement for inferior alveolar nerve blocks. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 87(6), 658-665.
27. Fowler, S., Reader, A., & Beck, M. (2015). Incidence of missed inferior alveolar nerve blocks in vital asymptomatic subjects and in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 41(5), 637-639.
28. Wolf, R., Reader, A., Drum, M., Nusstein, J., & Beck, M. (2011). Anesthetic efficacy of combinations of 0.5 M mannitol and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks: a prospective randomized, single-blind study. *Anesthesia progress*, 58(4), 157-165.
29. Cohen HP, Cha BY, Spangberg LS. (1993). Endodontic anesthesia in mandibular molars: a clinical study. *Journal of Endodontics*, 19(7), 370-373.
30. Nusstein, J., Reader, A., Nist, R., Beck, M., & Meyers, W. J. (1998). Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection of 2% lidocaine with 1: 100,000 epinephrine in irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 24(7), 487-491.
31. Ridenour, S., Reader, A., Beck, M., & Weaver, J. (2001). Anesthetic efficacy of a combination of hyaluronidase and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks. *Anesthesia progress*, 48(1), 9.
32. Kreimer, T., Kiser II, R., Reader, A., Nusstein, J., Drum, M., & Beck, M. (2012). Anesthetic efficacy of combinations of 0.5 mol/L mannitol and lidocaine with epinephrine for inferior alveolar nerve blocks in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *Journal of endodontics*, 38(5), 598-603.
33. Aggarwal, V., Singla, M., Miglani, S., Kohli, S., & Singh, S. (2012). Comparative evaluation of 1.8 mL and 3.6 mL of 2% lidocaine with 1: 200,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a prospective, randomized single-blind study. *Journal of endodontics*, 38(6), 753-756.

34. Reader, A., & Nusstein, J. (2002). Local anesthesia for endodontic pain. *Endodontic Topics*, 3(1), 14-30.
35. Goldberg, S., Reader, A., Drum, M., Nusstein, J., & Beck, M. (2008). Comparison of the anesthetic efficacy of the conventional inferior alveolar, Gow-Gates, and Vazirani-Akinosi techniques. *Journal of endodontics*, 34(11), 1306-1311.
36. Nakanishi, O., Haas, D., Ishikawa, T., Kameyama, S., & Nishi, M. (1996). Efficacy of mandibular topical anesthesia varies with the site of administration. *Anesthesia progress*, 43(1), 14.
37. Fukayama, H., Suzuki, N., & Umino, M. (2002). Comparison of topical anesthesia of 20% benzocaine and 60% lidocaine gel. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 94(2), 157-161.
38. Rosenberg, P. A. (2017). Local anesthesia in endodontics. *Clinical Dentistry Reviewed*, 1(1), 2.
39. Malamed SF. (1982). The periodontal ligament (PDL) injection: an alternative to inferior alveolar nerve block. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 53(2):117-121.
40. Smith, G. N., Walton, R. E., & Abbott, B. J. (1983). Clinical evaluation of periodontal ligament anesthesia using a pressure syringe. *Journal of the American Dental Association* (1939), 107(6), 953-956.
41. Walton, R. E., & Abbott, B. J. (1981). Periodontal ligament injection: a clinical evaluation. *The Journal of the American Dental Association*, 103(4), 571-575.
42. Cohen, H. P., Cha, B. Y., & Spångberg, L. S. (1993). Endodontic anesthesia in mandibular molars: a clinical study. *Journal of Endodontics*, 19(7), 370-373..
43. Jebaraj, S., Sathiyawathie, R. S., & Gurunathan, D. (2019). Intrapulpal anesthesia. *Drug Invention Today*, 12(3).
44. Nusstein, J. M., Reader, A., & Drum, M. (2010). Local anesthesia strategies for the patient with a “hot” tooth. *Dental Clinics*, 54(2), 237-247.

45. Stabile, P., Reader, A., Gallatin, E., Beck, M., & Weaver, J. (2000). Anesthetic efficacy and heart rate effects of the intraosseous injection of 1.5% etidocaine (1: 200,000 epinephrine) after an inferior alveolar nerve block. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(4), 407-411.
46. American Dental Association (2008) http://www.dentalanesthesia.com/pdfs/LA_ADA_PainPoster_Front.pdf. Accessed 6 Apr 2017
47. Seltzer S. *Endodontology*, 2nd Malvern, Lea and Febiger, 1988; 260-269, 344-345.
48. Jayakodi, H., Kailasam, S., Kumaravadeivel, K., Thangavelu, B., & Mathew, S. (2012). Clinical and pharmacological management of endodontic flare-up. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4(Suppl 2), S294.
49. Matusow, R. J. (1995). Endodontic cellulitis 'flare-up'. Case report. *Australian dental journal*, 40(1), 36-38.
50. Siqueira Jr, J. F., & Lima, K. C. (2002). Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus xylosus in a secondary root canal infection with persistent symptoms: a case report. *Australian endodontic journal*, 28(2), 61-63.
51. Siqueira Jr, J. F. (2002). Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 94(3), 281-293.
52. Cotran, K., & Kumar, V. (1999). Collins. Robbins pathologic basis of disease. The Skin. 6th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 1178.



Bölüm 13

KANSER PATOGENEZİNDE VE TEDAVİSİNDE SİTOKİNLERİN ROLÜ

Özlem COŞKUN¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı Çanakkale/TÜRKİYE

GİRİŞ

Kanser organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi ve çoğalmasdır. Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir. Her ne kadar bazı standartlar belirlenmiş olsa da her kanser türüne özgü olarak farklı yaklaşımlar ve tedaviler uygulanmaktadır. Kanser tedavisinde 3 ana bileşen sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar; sitokinler, antikorlar ve kök hücreleridir. Tedavideki amaç bağışıklık sistemini harekete geçirip kanserli hücelere mücadele sağlamaktır. Bunu vücudun kendi bağışıklık sistemini kullanarak yapılabileceği gibi, sentetik uyarıcılar (monoklonal antikorlar) ile de yapılabilir (1).

Sitokinler, fizyolojik koşullar altında hücreden hücreye iletişimi kontrol eden çok fonksiyonlu polipeptitlerdir. Haberci maddeler olarak işlev gören ve hücreler arası iletişimden sorumlu olan, vücut savunmasında yer alan, bütün immun sistem hücrelerini aktive eden uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenirler. Hücrenel ve humoral immun yanıtların gelişiminde, inflamatuvar yanıtların uyarılmasında, hematopoiezin düzenlenmesinde, hücrelerin çoğalmasının ve farklılaşmasının denetlenmesinde, yara iyileşmesi süreçlerinin başlatılmasında önemli rollere sahiptirler (2,3). Bireysel sitokinlerin bağışıklık üzerindeki etkileri, lokal sitokin konsantrasyonu, sitokin reseptörü ekspresyonunun düzeni ve yanıt veren immün hücelere çoklu sinyal yollarının entegrasyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (4). Sitokinler kanserle nedensel bir bağlantısı olan proteinlerdir. Kanser gelişimine ve metastaza yol açan olaylara dahil olan moleküllerdir. Sadece tümörün büyümesini değil aynı zamanda metastatik yayılımı kolaylaştırmada da önemli bir rol oynarlar (5,6). Bu anlamda bağışıklık sistemi hücrelerinin gelişiminde ve düzenlenmesinde önemlidirler. Kemokinler, interferonlar (IFN), interlökinler (IL), lenfokinler ve tümör nekroz

faktörü (TNF) dahil olmak üzere farklı tiplerde sitokinler keşfedilmiştir (7,8).

Son yıllarda kanserle mücadele etmeye yönelik araştırmalara bağışıklık sisteminin kullanımına yönelik artan ilgiye sitokinleri karakterize etmek ve kanser tedavileri geliştirmek için geniş sinyal ağlarının kullanım çabaları eşlik etmektedir. Sitokinler, tümör bölgesindeki immün efektör hücreleri ve stromal hücreleri doğrudan uyarır ve sitotoksik efektör hücreler tarafından tümör hücresinin tanınmasını artırır. Çok sayıda hayvan tümör modeli çalışması, sitokinlerin yüksek anti-tümör aktivitesine sahip olduğunu ve bunu, kanser tedavisi için bir dizi sitokin bazlı yaklaşıma dönüştüğünü göstermiştir. Son yıllarda GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör), IL-7, IL-12, IL-15, IL-18 ve IL-21 de dahil olmak üzere bir çok sitokin ileri kanserli hastalarda klinik deneylerde araştırılmıştır. Antitümör immünitesini arttırmada IL-10 ve TGF- β (transforme büyüme faktörü) gibi baskılayıcı sitokinlerin nötralizasyonunu destekleyen klinik öncesi çalışmalar devam etmektedir (9). Kronik inflamasyonda TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler DNA'ya zarar veren serbest radikallerin oluşumunu indükleyerek potansiyel olarak tümörün başlatılmasına neden olan mutasyonlara neden olur. Proinflamatuvar sitokinler; tümör büyümesini, hücre çoğalmasını uyarır ve apoptozu baskımlarken; IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinler kazanılmış bağışık sistemde önemli rol oynarlar. Tümör gelişimi TGF- β tarafından tetiklenen ve TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından geliştirilen epitelyal-mezenkimal geçişin aktivasyonu ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler ayrıca anjiyogenez ve metastazda önemli bir rol oynamaktadır. Birçok sitokinin karsinogeneze katkıda bulunmasına rağmen, bunların antitümoral rolleri bu farklı inflamatuvar mediatörlerin dengesine ve tümör gelişim aşamasına bağlıdır. Bu nedenle, bu mediatörlerin

rolünü farklı tümörlerde veya gelişim aşamalarında incelemek, bu potansiyel terapötik hedefleri kullanarak yeni kişiselleştirilmiş tedaviler tasarlamak için oldukça önemlidir. Sitokinlerin kanser tanısında belirteç olabileceği bildirilmiştir. IL-6, IL-10 gibi sitokinlerin serum seviyelerinin belirlenmesi; tümörün varlığı veya zayıf prognoz ile ilişkili olabileceği bununla birlikte kanserle doğrudan bir ilişki kurulabilmesi için dolaşımdaki sitokinlerin güvenilir cut-off değerlerini belirlemeye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır (10-12).

1. Sitokin Ağları

Doku homeoostazı, sitokin ağları ve kaskadlar tarafından kontrol edilir. Akut bir inflamatuvar yanıt tetiklendiğinde, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF vb) salınımı başlar. Hepatik akut reaksiyonunun başlatılmasında önemli rol oynayan IL-6'nın salınımını uyarırlar. Aynı zamanda, anti-inflamatuvar cevap olarak IL-1ra, çözünür TNF reseptörü ve IL-10'un salınımı başlar. Bu durum IL-1 ve TNF seviyelerini ve aktivitesini azaltır. PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) ve TGF gibi diğer sitokinler üretilir ve doku yenilenmesinde rol oynarlar (13).

2. Kansere bağlı inflamasyonun anahtar bileşeni olarak sitokinler

Bazı dokularda inflamatuvar oluşum kanser riskini arttırır. Sitokinler ve kemokinler; anjiyogenez, metastaz, adaptif bağışıklık sisteminin çökmesi ve hormonlara ve kemoterapötik ajanlara değişen cevabın geliştirilmesine yönelik etkileşimlerin önemli bir bileşenidir. Kansere bağlı inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin tanımlanması, yenilikçi tanı ve tedavi stratejileri için bilim adamları ve klinisyenler için gelecekteki bir zorunluluktur (Şekil 1).



Şekil 1. *Kansere bağlı inflamasyonda rol oynayan sitokinler (21).*

3. Sitokinlerin Hastalık Süreçlerindeki Rollerini.

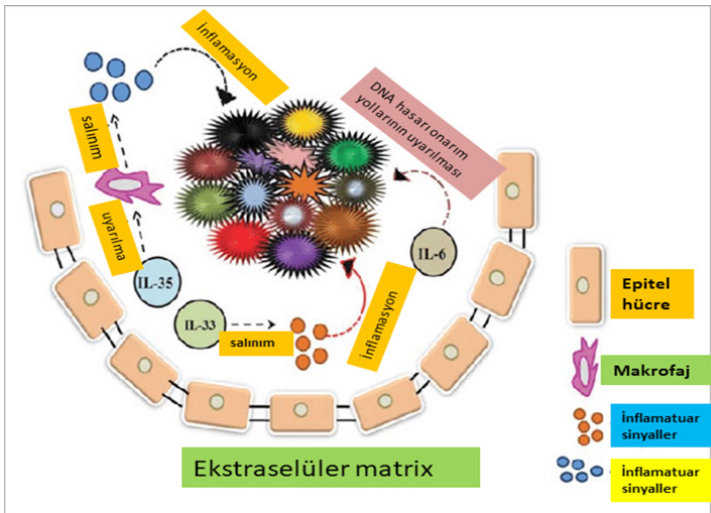
Sitokinler; çeşitli organlarda çok sayıda pleiotropik etkiye sahip olan interlökinler, kemokinler, interferonlar ve tümör nekroz faktörlerini içeren küçük, yapısal olmayan proteinlerdir. Çok sayıda parakrin, otokrin veya endokrin yollarından salınırlar ve hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar mekanizmalar tarafından çeşitli enfeksiyonlara ve immün sistemi etkileyen rahatsızlıklara neden olurlar. Proinflamatuvar etkileri olan sitokinler arasında interferon- γ (IFN- γ), IL-7 (IL-17), IL-1 β ve TNF- α ve anti-inflamatuvar etkileri olanlarda IL-10, IL-4 ve IL-1ra bulunmaktadır. Bununla birlikte pro ve anti-inflamatuvar sitokin etkileri arasındaki ayırım her zaman tam olarak açık değildir (14,15).

3.1. Kanserin Gelişiminde Sitokinlerin Rollerini

Sitokinler kanser gelişimini ve yayılımını düzenlerler. Kanser hücreleri yapısal olarak sitokin üretme yeteneğine sahiptirler. Bu sitokinler kanser hücrelerine otokrin olarak

veya kanser büyümesine elverişli bir ortam üretmek üzere fibroblastlar ve kan damarları gibi destekleyici dokular üzerinden etkili olurlar. Sitokinler ayrıca, TAM (tümörle ilişkili makrofajlar) ve endotel hücreleri gibi normal hücreleri de, malign süreci destekleyen ek sitokinler üretmek için uyarabilirler. Sayısız kanser türü ile ilişkili sitokin profillerinde muazzam bir çeşitlilik vardır (Şekil 2). (16,17)

Sitokinler, kanser hücrelerinin büyümesini direkt olarak inhibe ederek tümörün gerilemesine sebep olabilirler. Ayrıca vücuttaki antitümör etkilerin artırılmasında da sitokinlerin rolü vardır. Bazı sitokinler malign hücreler için büyüme faktörü olabilir ve bu sitokinlerin etkilerinin inhibe edilmesiyle tedavi sağlanabilir. Sitokinler paraneoplastik sendromlara da aracılık ederler. Bu bilgiler ışığında biyolojik sıvılarda sitokinlerin ölçümü bazı tümörlerin klinik takibinde faydalı olabilir. Bazı kanserlerde sitokinlerin ölçümü tedaviye yanıt ve prognoz hakkında bilgi verir (18).



Şekil 2. Kanser gelişiminde sitokinlerin rolü (19).

3.1.1. Kanser ile İlişkili Sitokinler

Hücre soylarının in vitro çalışmalarında veya hayvanlarda in vivo çalışmalarda sitokinler ve kanser ile ilgili çalışmaların oldukça fazla yer almıştır. Kanserli hastalarda in vitro ölçümler sıklıkla tek bir sitokin üzerinde yoğunlaşmıştır. Kan, asit, plevral efüzyon ve kanser hastalarının idrarı da dahil olmak üzere IL-1, IL-6, TNF, FGF (Fibroblast büyüme faktörü), TGF ve G-CSF bir çok sitokin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalar çoklu sitokinlerin varlığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada skuamöz hücreli karsinomlu hastaların sitokin seviyeleri kontrollerle karşılaştırılmıştır. Kanserli hastalarda IL-1, IL-6 ve IL-7 yüksek bulunmamış, ancak IL-2, IL-8 ve IL-10 seviyeleri yükseldiği tespit edilmiştir. Erken evre kanserli hastalarda FGF, TNF ve TGF seviyeleri yükselmiş, ileri evre hastalarda ise anjiyoenin, GM-CSF ve TNF seviyelerinde artış görülmüştür. Benzer bir başka çalışmada endometriyal kanserli hastalar kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışmada erken evre karsinomlu hastalarda IL-1 ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmamış, ancak IL-2, IL-7, IL-8, IL-10, FGF, TNF, GM-CSF anjiyoenin ve TGF anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Endometrial kanserin ilerlemesi, sitokinlerin serum seviyelerinin artması ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Burada kanserli hastalarda tek bir sitokin bulunmadığını belirtmek oldukça önemlidir (20).

3.1.2. Anjiyogenez ve sitokin

Yeni kan damarı oluşumu bir tümör kitlesinin sürekli büyümesi için hayati öneme sahiptir. Anjiyogenezde sitokinlerin rolünün araştırıldığı bir çalışmada VEGF (vasküler endotel büyüme faktörü) ile kolon kanseri hücre proliferasyonu arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada da TNF- α ve TGF- β de dahil olmak üzere diğer anjiyojenik faktörlerin varlığı ortaya konulmuştur (22,23).

3.1.3. Metastatik yayılma ve sitokin

Sitokinler, metastatik bölgelerdeki tümör hücre yapışmasını artırmada ve daha sonra tümör büyüme faktörlerini üretmek için lokal normal hücrelerin aktivasyonunda rol oynarlar. Tümör hücreleri tarafından üretilen IL-1'in, hücreler arası adezyon moleküllerinin endotelial hücrelerden salınmasını arttırdığı belirtilmiştir (24). Kolon kanserinde karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser hücreleri tarafından üretilir. Karaciğerde IL-1, IL-6 ve TNF- α üretimi uyarılarak Kupffer hücreleri üzerindeki CEA reseptörlerine bağlanır. Bu sitokinler ayrıca kanser hücrelerinin endotele yapışmasını arttırdığı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (25,26). IL-6 memede kanser hücrelerinin çoğalmasında indüklediği bildirilmiştir. Yapılan bir hayvan modeli çalışmasında, TNF- α ve IFN- γ 'nın tümör metastazı baskılayıcı genleri aşağı doğru düzenleyerek pulmoner metastazını arttırdığı belirtilmiştir (27).

4.1. Kanser Hastalarında Sitokinlerin Terapötik Kullanımı

Sitokinlerin kanserdeki rolü birçok araştırmanın konusu olmuştur. Araştırmanın nedenlerinden biri kanser tedavisinde sitokinlerin kullanımudur. Örneğin; TNF, IFN ve IL-2 melanom, renal hücreli karsinom, multipl miyelom ve yumurtalık kanseri dahil olmak üzere çeşitli solid tümörlerin tedavisinde tek veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. Büyüme faktörlerinin ve anjiyojenik faktörlerin etkisini engellemek için çeşitli stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir (28). Sitokinler ayrıca kemoterapi veya radyoterapinin etkinliğini arttırmak için yardımcı tedavi olarak da kullanılmıştır. Bazı sitokinler, yüksek doz miyelotoksik kemoterapiyle ilişkili nötropeniyi en aza indiren G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) gibi antikanser tedavilerin morbiditesini azalttığı belirtilmiştir. Sitokinlerin antikanser tedavisi toksisitesindeki rolüne ilişkin çalışmalara ilgi artmaktadır. Kanserde sitokinlerin klinik

denemeleri birçok yan etkisini ortaya çıkarmıştır. Toksik etkilerin çoğu, ilerlemiş kanserli hastaların yaşadığı semptomlara benzemektedir. Bu konuda nöropsikiyatrik komplikasyonlar özellikle önem taşımaktadır (29).

4.2. Kanserde sitokinler ve prognoz

Yüksek serum IL-6 konsantrasyonu ile negatif prognoz arasındaki ilişki, 16 farklı kanser tipinde (büyük B hücreli lenfoma, renal hücreli kanser, pankreas karsinomu, kolorektal kanser, gastrik kanser, nöroblastom, metastatik malignan melanom, non-Hodgkin lenfoma, nazofarengeal karsinom, akciğer kanseri, metastatik meme kanseri, mesane kanseri, ileri evre gastrik kanser, prostat kanseri, boyun skuamöz hücreli karsinom ve özofagus skuamöz hücreli karsinom) anlamlı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. IL-10 birçok kanser türünde (büyük B hücreli lenfoma, kolorektal kanser, mide kanseri, Hodgkin hastalığı, pankreas karsinomu, kemik sarkomu, hepatoselüler karsinom, metastatik melanom, renal hücreli karsinom) negatif prognoz ile ilişkilendirilmiştir. IL-12, interferon- γ , IL-2 ve HLA (insan lökosit antijeni) konsantrasyonunun değişmemesi pozitif prognoz olarak değerlendirilmiştir. Her ne kadar yüksek IL-6 serum konsantrasyonları ile negatif prognoz arasındaki yakın ilişki immünostimülasyon sisteminin bir aktivasyonunu temsil etse de, artan IL-10 serum konsantrasyonu ileri evre kanser ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hem immünostimülasyon sitokin olan IL-6 hem de immüno-inhibitör sitokin olan IL-10, tümör heterojenitesinden bağımsız olarak kanserli hastalarda prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu da normalde homeostazda rol oynayan sitokinlerin bazen çelişkili işlevleri olduğu sonucunu gösterir (30).

4.3. Mevcut tedavi yaklaşımları

Sitokinler deneysel olarak çeşitli tedavilerde kullanılmıştır. İnsan anti-TGF- β monoklonal antikorunun TGF-

β 'nin tüm aktif izoformlarını nötralize ettiği ve ilerlemiş melanom ve renal hücreli karsinomu olan 22 hastanın tedavisinde faz 1 çalışmasında kullanılmıştır. TGF- β 2 biyosentezi ve ilerlemiş pankreas karsinomu, metastaz yapan melanom veya metastatik kolorektal kanserli hastalarda doz-eskalasyon çalışmasında değerlendirilmiştir. Benzer şekilde, yüksek doz IL-2 ile yapılan tedavi sonucu metastatik böbrek kanserli hastalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. IL-12 bazlı sitokin kombinasyonları ile kanser immünoterapi çalışmaları yapılmıştır. Ne yazık ki IL-12'nin sistemik uygulaması, muhtemelen IL-12 ile indüklenmiş interferon- γ salınımının aracılık ettiği etkiler nedeniyle önemli ölçüde toksisite ile ilişkilendirilmiştir. TNF- α ile oluşturulan deneysel modellerde TNF- α 'nın tümörün büyümesinde rol oynadığı rapor edilmiştir. TNF- α antagonistlerinin fare modellerinde yapılan deneylerde terapötik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Kansere bağlı eş zamanlı immünotimülasyon ve immünosüpresyonun spesifik nötralizasyonunun yeni terapötik yaklaşımlar sağlayabileceği belirtilmiştir (31-33).

4.4. Sitokin bazlı immünoterapiyi geliştirme yaklaşımları

Sistemik olaylarda hücreler arası etkileşimlerdeki anahtar rolleri nedeniyle, bugün kanserde rekombinant sitokinler ve sitokin reseptörlerinden yararlanılmaktadır [Adaptif immünoterapi, LAK (lenfokinle uyarılmış öldürücü hücre), sitokin gen terapisi] (34).

Son çalışmalar "süperkinler" de dahil olmak üzere yeni sitokinler ve sitokin mutantları geliştirmeye odaklanmıştır. İmmün yanıtı kontrol eden sitokinlerin prelinik murin kanser modellerinde etkinliği olduğu gösterilmiştir. Sitokin mühendisliği, immünoterapötik sitokinler IL-2, IL-4, IL-15 ve IFN'ye odaklı ilaçlar olarak yeni fırsatlar yaratmıştır. Ek olarak; IL-12, IL-21 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) klinik çalışmalarda

değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, monoterapi olarak kullanılan sitokinler etkili olmamıştır. Çünkü parenteral olarak uygulanan sitokinler tümörde yeterli konsantrasyonlara ulaşmaz, sıklıkla ciddi toksisitelerle ilişkilidir ve humoral veya hücre sel kontrol noktalarını indükler. Yeni rasyonel kombinasyon yaklaşımları ile sitokinlerin kanser immünoterapisinde önemli bir rol oynayacağı ümit edilmektedir (35).

4.5. Antikor-sitokin füzyon proteinleri

Birden fazla antikor-sitokin füzyon proteini, klinik öncesi çalışmalarda doğrudan terapötik veya kanser aşularının adjuvanları olarak önemli antitümör aktivitesi göstermiştir. Antikor-sitokin füzyon proteinleri olarak antikora spesifik sitokinlerden (IL-2, IL-12, IL-21, TNF- α ve IFN- α , IFN- β ve IFN- γ ve GM-CSF vb) yararlanır. Bu moleküller, antikorların tümör öldürücü aktivitesini artırma ve/veya ikincil bir antitümör yanıtı aktive ederler. Kanser tedavisinde kullanılan klasik hibridoma teknolojisi ile üretilmiş olan murin monoklonal antikorlar tümör hücrelerinin yüzeyindeki reseptörleri bloke ederek, çözünür ligandları nötralize ederek ve kanser hücrelerinde apoptozu indükleyerek antitümör etkileri indüklerler. Tümöre spesifik antikor, ciddi yan etkilere yol açan (taşikardi, hipotansiyon, solunum yetmezliği, vasküler geçirgenlik, anemi, ateş ve titreme gibi semptomlar dahil olmak üzere kardiyovasküler ve solunum sistemlerinde ciddi toksik etkiler) yüksek dozda sitokin enjeksiyonuna gerek olmadan tümör mikro ortamında immünostimülatör olarak işlev görür. Antikor-sitokin füzyon proteinlerine dayanan yaklaşımların iki önemli hedefi vardır; antikorun antitümör aktivitesini arttırmak ve potansiyel olarak primer ve/veya metastatik tümörlerin tamamen ortadan kaldırılmasını indükleyebilen ikincil bir humoral ve/veya hücre aracılı bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmaktır (36). IL-2'nin, geniş terapötik potansiyele sahip hücre sel ve humoral bağışık-

lık sisteminin güçlü bir immünostimülatörü olduğu bilinmektedir. Bu sitokinin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyonu, LAK hücrelerin indüksiyonu, monositlerin aktivasyonu, CD8⁺ sitotoksik T lenfositlerinin (CTL) aktivasyonu gibi çeşitli bağışıklık hücreleri üzerinde çeşitli uyarıcı etkileri vardır. IL-12, kanser hücrelerine karşı etkili bir immünolojik yanıt oluşturma potansiyeline sahip umut verici bir sitokindir. Tümör büyümesini geciktirebilen ve MHC sınıf I ekspresyonunu yukarı regüle edebilen T ve NK hücreleri tarafından IFN- γ salgılanmasını uyarır. IL-12 ayrıca antianjiyojenik aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, hastalara sistemik IL-12 enjeksiyonu, bazı durumlarda ölümcül olan ciddi toksisitelerle ilişkilendirilmiştir. Bir adjuvan olarak IL-2'nin bağışıklık uyarıcı etkisi, hayvan modellerinde ve böbrek hücreli karsinom ve melanomlu hastalarda antijenlere karşı bağışıklık tepkisini arttırmak için kullanılmıştır (37).

4.6. Aşı tedavisinde sitokinler

Metastatik hastaların prognozunun zayıf olması ve kemoterapinin faydasının çok az olması alternatif tedavilere yönelmeyi gerektirmiştir. Sitokin immünoterapisi özellikle kemoterapi (biyokemoterapi) ile kombinasyonu metastatik hastalar için önemli ölçüde iyileştirici sonuçlar göstermiştir. Son zamanlarda kanser aşı tedavileri hasta sağkalım oranlarını önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir. Kanser aşısı tedavisi alan metastatik 5 yıllık sağkalım oranlarının % 50'den fazla olduğu rapor edilmiştir. Sitokinlerin onkotik bir virüs aşısının ortaya çıkardığı immün tepkinin artırılması için adjuvan olarak işlev görebildiği bildirilmiştir. Sitokinler kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir ve ayrıca cerrahi sonrası adjuvan tedaviler olarak kanser aşıları ile birlikte uzun dönem sağkalım oranlarında önemli kazanımlar sağlayan denemeler yapılmaktadır. Birkaç farklı araştırma alanında tümör hücrelerinin özellikleri ve immüno-gözetimi ile ilgili yeni

görüşler, tümör hücrelerinin antijen sunan hücreler olarak önemine işaret etmektedir. Genetik açıdan hayvanlarla ve kanser hücreleriyle yapılan son gelişmeler, tümör hücrelerinde işleyen antijen sunan bir sistemin önemi hakkında moleküler düzeyde daha iyi bilgi sağlayacaktır (38,39).

Sitokin üretimindeki dengesizlik veya sitokin reseptörü ekspresyonu ve/veya bir sitokin sürecinin düzensizliği patolojik bozuklukların oluşması için temel oluşturur. Bazı patofizyolojik durumlarda negatif geri besleme kontrolünün olmaması nedeniyle, belirli bazı sitokinler, dokuların veya tümörlerin hücre dışı bölmesinde birikebilir, böylece sitokin ağı homeostazını bozabilir ve lokal patogeneze katkıda bulunabilir. Bundan dolayı patolojik olayları kontrol etmek amacıyla farklı sitokinlere karşı aşı kullanımının gerekliliğini doğurmuştur. Düşük seviyeleri ve organizmaların doğal koşullar altında etkili bir anti-sitokin bağışıklık tepkisi kuramamaları göz önüne alındığında dolaşımdaki anti-sitokin otoantikorlar, sitokin aşırı üretiminin düzenlenmesinde ihmal edilebilir bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte aşılama, hücre dışı kompartımanda ektopik bir sitokin birikiminden oluşan patofizyolojik koşullar altında, karşılık gelen sitokini etkili bir şekilde bağlayabilen ve karma reaksiyonun patojenik etkilerine karşı koyabilecek daha yüksek seviyelerde dolaşan antikorı indükleyebilir. Anti-sitokin terapötik aşısının amacı afiniteyi ve nötralize edici aktiviteleri artırırken, antikor seviyelerini doğal antikor seviyelerine yükseltmektir. Sonuç olarak, bir tümörde nötrleştirici antikor, aşırı üretilen bir sitokin birikimini engelleyebilir, böylece patojenik etkileri inhibe edebilir (40).

Teşhis Alanında Sitokin Araştırmalarının Geleceği

Güçlü, spesifik ve dayanıklı anti-tümör bağışıklığı oluşumunun düzenlenmesinde bir çok sitokin görev alır. Sitokinler, tümör bağışıklık gözetimi için kritiktir ve murin modellerinde ve insandaki kanserin klinik tedavisinde te-

rapötik anti-tümör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. Melanom ve renal hücreli karsinom tedavisinde IFN ve yüksek dozda IL-2 bulunmuştur. Antikor-sitokin füzyonları gibi bifonksiyonel moleküller, rekombinant viral vektörlerde sitokinlerin ekspresyonu veya aşı olarak tüm tümör hücrelerinin aşı olarak ışımlanmış bütün tümör hücrelerini içeren, etkili anti-tümör immünesini teşvik etmek için sitokinleri kullanan çeşitli yenilikçi stratejiler geliştirilmiştir. Sitokin reseptörleri tarafından kullanılan moleküler sinyal yollarının ve reseptör ekspresyonunun zamansal ve kinetik modelinin daha iyi anlaşılması, devam eden etkili sitokin bazlı kanser tedavilerinin geliştirilmesinde kritik öneme sahip olacaktır. Düşük yanıt oranları ve IL-2 ve IFN-'nin önemli toksisiteleri göz önüne alındığında, yanıt vermesi en muhtemel hasta seçimini geliştirmek için öngörücü biyobelirteçlerin aranmasıdır. Kapsamlı pleiotropi ve sitokin sinyallemesinin fazlalığı, sitokin bazlı tedavinin geleceğinin, düzenleyici yolları bastırırken ve toksisiteleri en aza indirirken anti-tümör yanıtını arttırmak için çoklu yolları hedefleyen kombinasyon durumunda olabileceğini göstermektedir. Moleküler hedefli terapilerdeki son gelişmeler, bu tedavilerle kombinasyon halinde yeni bir sitokin uygulaması için umut vaat etmektedir. Sitokinlerin kanser tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Kanser immüno-terapisinin gelişiminde önemli bir rol oynamaya devam edecekleri şüphe götürmeyen bir gerçektir (41).

Rekombinant anti-inflamatuar sitokinler, rekombinant çözünür reseptörler veya sitokinlere karşı antikorlar kullanılarak bu sitokinlerin belirlenmesi, glikokortikoidlere dirençli olan otoimmün hastalıklara sahip hastalarda önemli klinik sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte, sistemik sitokin blokajı bir dizi ciddi sınırlamalar doğurur. Yeterli derecede immün hücre aktivasyonunun yanı sıra hematopoez değişiklikleri için hayati önem taşıyan tehlike sinyallerinin eksikliği, tüm biyolojideki ortak özellikler, konağı artan enfeksiyon risklerine maruz bırakır. Ek ola-

rak, çoğu sitokinlerin pleiotropik doğası ve farklı organlardaki çoklu hücre tiplerinin işlevine olan zorunlulukları, uzun vadeli tedavilerde sinyal yollarını ciddi komplikasyonlar olmadan inhibe etmeyi neredeyse imkansız hale getirir. Bu nedenle, diğer bölgelerde sitokin aktivitesini koruyan yeni yaklaşımlar önerilmektedir (42).

Sitokin seviyelerini daha iyi anlamak ve hastalık durumlarında tanısal yaklaşımlar oluşturmak için, öncelikle çeşitli popülasyonlarda normal sitokin seviyelerini karakterize etmek ve sitokinlerin sağlıklı bireylerde çeşitli biyokimyasal yollarda nasıl etkileşimde bulunduğunu ve modüle ettiğini bilmek önemlidir. Birçok hastalığın çok benzer klinik özellikleri vardır ve bu nedenle patolojik sitokin profillerinin oluşturulması bu gibi durumların farklılaşmasına yardımcı olabilir. Bazı sitokinlerin sürekli üretimi kanser nüksü ve ilerlemesi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, bu tür sitokinlerin etkilerini önleme stratejileri yaşam kalitesi ve hayatta kalma açısından oldukça önemli etkileri olabilir(43,44).

KAYNAKÇA

1. Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(3), 154-165.
2. Paradkar, P. H., Joshi, J. V., Mertia, P. N., Agashe, S. V., & Vaidya, R. A. (2014). Role of cytokines in genesis, progression and prognosis of cervical cancer. Asian Pac J Cancer Prev, 15(9), 3851-64.
3. Grivennikov, S. I., & Karin, M. (2011). Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. Annals of the rheumatic diseases, 70(Suppl 1), i104-i108.
4. Picaud, S., Bardot, B., De Maeyer, E., & Seif, I. (2002). Enhanced tumor development in mice lacking a functional type I interferon receptor. Journal of Interferon & Cytokine Research, 22(4), 457-462.
5. Zumkeller, W., & Schofield, P. N. (1995). Growth factors, cytokines and soluble forms of receptor molecules in cancer patients. Anticancer research, 15(2), 343-348.
6. Saçu, D. (2008). Deneysel olarak fibrosarkoma oluşturulan ratların serumlarında interlökin-6 ve tümör nekrosis faktör alfa düzeylerinin belirlenmesi (Doctoral dissertation, Adnan Menderes Üniversitesi).
7. Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation and pain. International anesthesiology clinics, 45(2), 27.
8. Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1843(11), 2563-2582.
9. Ardolino, M., Hsu, J., & Raulet, D. H. (2015). Cytokine treatment in cancer immunotherapy. Oncotarget, 6(23), 19346.
10. Landskron, G., De la Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C., & Hermoso, M. A. (2014). Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. Journal of immunology research, 2014.

11. Lech-Maranda, E., Bienvenu, J., Michallet, A. S., Houot, R., Robak, T., Coiffier, B., & Salles, G. (2006). Elevated IL-10 plasma levels correlate with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *European cytokine network*, 17(1), 60-66.
12. Dorff, T. B., Goldman, B., Pinski, J. K., Mack, P. C., Lara, P. N., Van Veldhuizen, P. J., ... & Hussain, M. H. (2010). Clinical and correlative results of SWOG S0354: a phase II trial of CNTO328 (siltuximab), a monoclonal antibody against interleukin-6, in chemotherapy-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 16(11), 3028-3034.
13. Isbel, N. M., & Atkins, R. C. (1996). Cytokines: the kidney as a model for their role in tissue injury and repair. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 26(5), 636-639.
14. Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*, 37(S1), S34-S45.
15. Su, D. L., Lu, Z. M., Shen, M. N., Li, X., & Sun, L. Y. (2012). Roles of pro-and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *BioMed Research International*, 2012.
16. Negus, R. P. M., & Balkwill, F. R. (1996). Cytokines in tumour growth, migration and metastasis. *World journal of urology*, 14(3), 157-165.
17. Mantovani, A. (1994). Tumor-associated macrophages in neoplastic progression: a paradigm for the in vivo function of chemokines. *Lab Invest*, 71, 5-713.
18. Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 36-4
19. Patel, H., Nilendu, P., Jahagirdar, D., Pal, J. K., & Sharma, N. K. (2018). Modulating secreted components of tumor microenvironment: A masterstroke in tumor therapeutics. *Cancer biology & therapy*, 19(1), 3-12.
20. Strassmann, G., Masui, Y., Chizzonite, R., & Fong, M. (1993). Mechanisms of experimental cancer cachexia. Local involvement of IL-1 in colon-26 tumor. *The Journal of Immunology*, 150(6), 2341-2345.

21. Oppenheim, J., & Fujiwara, H. (1996). The role of cytokines in cancer. *Cytokine & growth factor reviews*, 7(3), 279-288.
22. Takahashi, Y., Kitadai, Y., Bucana, C. D., Cleary, K. R., & Ellis, L. M. (1995). Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer research*, 55(18), 3964-3968.
23. Gamble, J. A., & Vadas, M. A. (1995). Angiogenesis: models and modulators. *Int. Rev. Cytol*, 159-113.
24. Fonsatti, E., Altomonte, M., Mercan, S., Cattarossi, I., Nicotra, MR, Gasparollo, A., ... & Maio, M. (1997). Tümör türevli interlökin-1 α (IL-1 α), çözünür hücre içi yapışma molekülü-1'in (sICAM-1) endotel hücreleri tarafından salımını düzenler. *İngiliz kanser dergisi* , 76 (10), 1255.
25. Gangopadhyay, A., Bajenova, O., Kelly, T. M., & Thomas, P. (1996). Carcinoembryonic antigen induces cytokine expression in Kupffer cells: implications for hepatic metastasis from colorectal cancer. *Cancer research*, 56(20), 4805-4810.
26. Gangopadhyay, A., Lazure, D. A., & Thomas, P. (1998). Adhesion of colorectal carcinoma cells to the endothelium is mediated by cytokines from CEA stimulated Kupffer cells. *Clinical & experimental metastasis*, 16(8), 703-712.
27. Sehgal, P. B., & Tamm, I. (1990). Interleukin-6 enhances motility of breast cancer cells. *Cancer investigation*, 8(6), 661-663.
28. Nguyen, M. (1997). Angiogenic factors as tumor markers. *Investigational new drugs*, 15(1), 29-37.
29. Dunlop, R. J., & Campbell, C. W. (2000). Cytokines and advanced cancer. *Journal of pain and symptom management*, 20(3), 214-232.
30. Lippitz, B. E. (2013). Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *The lancet oncology*, 14(6), e218-e228.

31. Jaschinski, F., Rothhammer, T., Jachimczak, P., Seitz, C., Schneider, A., & Schlingensiepen, K. H. (2011). The antisense oligonucleotide trabedersen (AP 12009) for the targeted inhibition of TGF- β 2. *Current pharmaceutical biotechnology*, 12(12), 2203-2213.
32. McDermott, D. F., Regan, M. M., Clark, J. I., Flaherty, L. E., Weiss, G. R., Logan, T. F., ... & Tretter, C. P. (2004). Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 23(1), 133-141.
33. Balkwill, F. (2009). Tumour necrosis factor and cancer. *Nature reviews cancer*, 9(5), 361.
34. Yokuş, B., & Çakır, D. Ü. (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 7-18.
35. Waldmann, T. A. (2018). Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(12), a028472.
36. Conlon, K. C., Miljkovic, M. D., & Waldmann, T. A. (2019). Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 39(1), 6-21.
37. Ortiz-Sanchez, E., Helguera, G., Daniels, T. R., & Penichet, M. L. (2008). Antibody–cytokine fusion proteins: applications in cancer therapy. *Expert opinion on biological therapy*, 8(5), 609-632.
38. Dezfouli, S., Hatzinisiriou, I., & Ralph, S. J. (2005). Use of cytokines in cancer vaccines/immunotherapy: recent developments improve survival rates for patients with metastatic malignancy. *Current pharmaceutical design*, 11(27), 3511-3530.
39. Conlon, K. C., Miljkovic, M. D., & Waldmann, T. A. (2019). Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 39(1), 6-21.

40. Zagury, D., Burny, A., & Gallo, R. C. (2001). Toward a new generation of vaccines: the anti-cytokine therapeutic vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(14), 8024-8029.
41. Lee, S., & Margolin, K. (2011). Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers*, 3(4), 3856-3893.
42. Rider, P., Carmi, Y., & Cohen, I. (2016). Biologics for targeting inflammatory cytokines, clinical uses, and limitations. *International journal of cell biology*, 2016.
43. Monastero, R. N., & Pentyala, S. (2017). Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels. *International journal of inflammation*, 2017.
44. Seruga, B., Zhang, H., Bernstein, L. J., & Tannock, I. F. (2008). Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(11), 887.



Bölüm 14

ENDODONTİDE RUBBER-DAM KULLANIMI

Burçin ARICAN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı.

Diş hekimliği uygulamalarında çalışma alanının nemden, tükürükten, her türlü restoratif malzeme atığından izole edilmesi tedavi başarısında büyük rol oynamaktadır. Bu amaçla klinikte pamuk tampon, tükürük emici ve rubber-dam kullanılmaktadır. Bu araçlar içerisinde en güvenilir ve gerek hasta gerekse hekim için en konforlu olan rubber-dam (lastik örtü)'dür. Rubber-dam uygulaması diş hekimliğinin neredeyse artık her branşında kaçınılmaz bir lüktür. Endodontide kullanım amacı ise dişi tükürükten ve nemden izole ederek temiz ve gözlemlenebilir bir çalışma alanı yaratmak ve kök kanallarını mikroorganizmalardan korumaktır.

Rubber-dam ilk olarak 1864 yılında Dr. Snaford C. Barnum tarafından dişi ağız içindeki tükürük ve nemden uzak tutmak amacıyla geliştirilmiştir (1). Bu tarihten yalnızca üç yıl sonra ise tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2,3). 1870 yılında Dr. Tees klempsi, 1878 Dr. Elliot forsepsi, 1879 yılında Ainsworth deliciyi icat etmiş ve 1882 yılında Dr. Delous Palmer her dişe özgü klempler üreterek biz diş hekimlerinin işini daha da kolaylaştırmıştır. 1890 yılında klemplerin üzerinde delikler görülmeye başlanırken, çerçevenin kullanımı 20. yüzyılın başlarını bulmuştur.

Rubber-dam'ın ilk icadından bu yana bu malzemenin kullanımı bazı hekimlerce reddedilmektedir. Bunun için gerekçe gösterilen ana sebepler; zaman alıcı olması, maliyeti, kullanım zorluğu, kullanışsız olması ve hasta tarafından kabul edilemeyeceği korkusudur (4-6).

Bununla birlikte rubber-dam'ın birçok kullanım avantajı vardır (7-9);

1. Risk yönetimi: hastanın işlem sırasında kullanılan kanal aletlerinin ve işlem sırasında açığa çıkan debrisin yutulması ya da aspire edilmesi riskini ortadan kaldırır.

2. Hastanın dudak, yanak ve dilini ekarte ederek daha gözlemlenebilir bir çalışma alanı sağlar.
3. Enfeksiyon kontrolü: Dişçi ağız ortamından, nenden ve tükürükten izole ederek kök kanallarına mikroorganizma girişini engeller ve tekrarlayan enfeksiyon riskini azaltarak kök kanalı tedavisi başarısını arttırır.
4. Kök kanalı tedavisi sırasında kullanılan yıkama ajanlarının yutulmasını önler.
5. Dudak, yanak ve dili ekarte ederek yumuşak dokulara işlem sırasında gelebilecek her türlü hasarı minimuma indirir.
6. Operasyon sahasındaki kan kontaminasyonunu engelleyerek AIDS ve Hepatit gibi enfeksiyöz hastalıkların bulaşma riskini azaltır.
7. Bulantı refleksini minimuma indirir.
8. İşlem sırasında aynada oluşabilecek buharlanmayı önler
9. Zaman kazancı: Düzgün yerleştirilen bir rubber-dam işlem sahasının daha net görülmesini sağlar ve böylece işlem süresini azaltır.
10. Diş hekimini ve hekim yardımcısını her türlü bulaş ve enfeksiyondan korur.
11. Sanılanın aksine hasta işlem sahasından uzaklaştığını hisseder ve hasta için daha konforlu bir tedavi sağlar.
12. İşlem sırasında hastanın konuşmasını ve bu nedenle oluşabilecek her türlü kontaminasyon ve yanlış uygulamayı önler.

Rubber-dam tüm bu avantajlarının yanı sıra bazı hastalarda kullanılamayabilir (8,10);

1. Klostrofobik hastalar
2. Astım hastaları
3. Ağız solunumu yapanlar
4. Hiperplastik dişeti
5. Epilepsi hastaları
6. Şiddetli diş çapraşıklığı
7. Kooperasyonun sağlanamadığı hastalar

Rubber-dam setinde aşağıdaki parçalar bulunmaktadır;

- Lastik örtü
- Çerçeve
- Klemp
- Delici pens (Punch)
- Taşıyıcı (Forceps)
- Rubber-dam aksesuarları

Lastik örtü

Tek kullanımlıdır. Çeşitli kalınlıklarda ve renklerde bulunabilir. Endodontik tedavilerde dişi kolayca ayırt edebilmek ve odaklanabilmek için koyu renk örtüler önerilir. Örtü kalınlığı gauge (ağırlık) olarak tanımlanır. Piyasada 5 farklı kalınlıkta lastik örtü bulunmaktadır.

- **İnce** (.006" ± .002"): Endodontik tedavilerde kullanılabilir. Kullanımı kolaydır ancak yumuşak doku retraksiyonunda yeterli olmayabilir.
- **Orta** (.008" ± .002"): Kullanımı kolay ve yırtılmaya karşı dirençli olduğundan tüm dental işlemlerde rahatlıkla kullanılabilir.

- **Ağır** (.010" ± .002"): Restoratif işlemlerde kullanımı önerilir.
- **Ekstra-Ağır** (.012" ± .002"): Maksimum doku retraksiyonu sağlar.
- **Özel ağırlık** (.012" ± .002"): sadece koyu rengi mevcuttur. Beyazlatma işlemlerinde kullanımı önerilir.

Lastik örtünün bir yüzeyi mat diğer yüzeyi ise parlaktır. Lastik örtüyü yerleştirirken her daim parlak yüzeyi yumuşak dokuya, mat yüzeyi ise okluzyona dönük olmalıdır.

Piyasada alerji ve dermatiti riskini ortadan kaldırmak için üretilmiş latekssiz ve pudrasız lastik örtüler (Derma dam; Ultradent Products Inc.,USA, Hygenic dental dam ve Flexi dam; Coltene, OH,USA) de mevcuttur.

Çerçeve (Frame)

Lastik örtünün kenarlarına geçirilir. Yanak, dudak ve dilin işlem alanından izole edilmesini sağlar. Rubber-dam çerçevesinin metal (Young frame) ve plastik (Nygaard Ostby frame) olmak üzere iki çeşidi mevcuttur. Endodontide plastik çerçeve kullanımı daha ergonomiktir. Çünkü radyolüsent yapısı sayesinde radyografi çekimi sırasında engel teşkil etmez. Metal çerçeve kullanılacak ise radyografi alınırken çıkarılmalıdır. Günümüz endodonti pratiğinde kullanım kolaylığı, ortadan katlanabilirliği sayesinde radyografi alımını ve tükürük emici yerleştirilmesini kolaylaştıran "Eklemler çerçeveler" de kullanılmaktadır.

Bunun yanı sıra kendinden çerçeveli lastik örtüler de mevcuttur;

- **Instidam (Zirc, Buffalo, ABD)**: Yarı saydam ve oldukça esnek bir lateksten üretilmiş lastiği, yırtılmaya dirençli ve kullanımı kolaydır. Çerçeve ve lastik bir arada olduğu için ekstra çerçeve kullanımına gerek yoktur. Bu özelliğiyle hekime zaman

kazandırır. Merkezde konumlanmış kendinden bir deliği vardır. İstenirse yeni delikler açılabilir. Tek kullanımlık olması sayesinde sterilizasyon basamaklarına ihtiyaç yoktur (11).

Resim. Instidam (A) ve Rahat uyumlu Instidam (B)



- Handidam (Aseptico, Woodinwille, ABD): Kendinden çerçevesiz bu lastik örtü setinin kullanımı kolay ve zaman kazandırıcıdır. Bir veya birden fazla dişin izolasyonu için kullanılabilir. Pudrasızdır. Düşük protein içeriği hasta iritasyonunu azaltır (12).

Resim. Handidam



- Hijyenik, Çerçevesiz Flexi-dam (Coltene, Whaledent): 100 mm X 105 mm boyutlarında olup kendinden çerçevesiz, zaman kazandıran bir sistemdir. Lateks içermez. Kokusuzdur. Tek kulla-

nımlıdır. Oldukça esnek yapısı sayesinde yerleştirilmesi kolaydır (13).

Resim. Hijyenik, Çerçevesiz Flexi-dam



- Optidam (Kerr, Kaliforniya, ABD): İlk üç boyutlu lastik örtüdür. Ön ve arka bölge dişlerinde kullanılmak üzere iki farklı seti mevcuttur. Anatomik uyumluluğu sayesinde klempin olası hareketliliğini en aza indirir ve görüş alanını rahatlatır. Burun bölgesine temasta olmadığına maksimum hasta konforu sağlar. Örtü üzerinde kendinden var olan delikleri sayesinde zaman kazancı sağlar (14).

Resim. Optidam



- Optradam (Ivoclar, Vivadent, ABD): Üç boyutlu bir rubber-dam sistemidir. Kendinden entegre çerçevesi ve lastik üzerindeki delikleri sayesinde ekstra klemp ve çerçeve kullanımına gerek yoktur. Bu özellikleri sayesinde zaman ve maliyet

açısından avantajlı bir üründür. Aynı anda ağzın her bölgesinin izolasyonuna izin verir. “Normal” ve “Küçük” olmak üzere iki boyutu vardır (15).

Resim. Optradam ve klinik uygulanımı



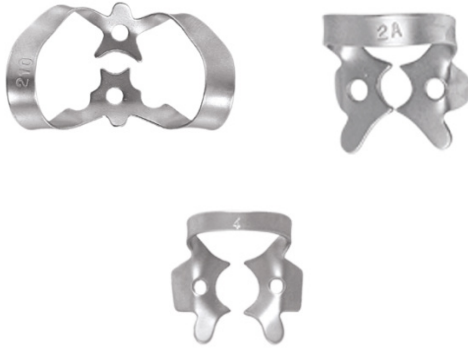
Klemp (Tutucu):

Rubber dam lastiğinin dişin kolesine yerleşmesini sağlayan metal (paslanmaz ya da karbon çelik) ya da plastik halkadır. Kanatlı ve kanatsız olmak üzere iki tür tutucu bulunur. Kanatsız klempler kanatlı klemplerin çalışma alanını kısıtladığı durumlarda tercih edilir.

Klemp seçiminde bazı hususlara dikkat edilmelidir. Çalışma sahasına rahat ulaşabilmek için klempin kelepçesi her daim dişin distaline gelmelidir. Gerekli izolasyonun sağlanabilmesi için seçilen klempin diş ile dört noktadan

teması olması gerekir. Klempin yanlış seçimi dişin üzerinde sabit duramaması nedeniyle sızıntıya ve diş eti hasarına neden olabilir. Dişin büyüklüğüne bağlı olarak farklı boyutlarda alt ve üst çene için; ön bölge (kelebek klemp), küçük azı ve büyük azı (yarı sürmüş, protetik sebeplerle kesilmiş, asimetrik yapı) klempleri mevcuttur.

Resim. Üst çene için sırayla; ön bölge kelebek klemp, küçük azı klemp ve büyük azı klemp.



Resim. Alt çene için sırayla; Ön bölge kelebek klemp, küçük azı klemp, büyük azı klemp, asimetrik klemp



Bununla birlikte birçok modifiye klemp çeşidi de mevcuttur. Dil ve yanağın ekarte edilmesini sağlayan uzantılı klemler, diş kaybının fazla olduğu durumlarda kullanılan öne doğru uzantısı olan klemler (Silker Glickman), ve tutuculuğu arttıran dişli klemler (Tiger klemp) bunlar arasında sayılabilir.

Resim. Sırasıyla; Uzantılı klemp, Silker Glickman ve Tiger klemp



Delici pens (Punch):

Lastik üzerine delik açmada kullanılır. Sıkça kullanılan iki türü vardır; Ivory ve Hijyenik. Delici pensin üzerinde farklı boyutlarda 5 adet delik açıcı bulunur. Açılacak olan deliğin yeri, şekli ve büyüklüğü önemlidir. Yerini belirlemek için kullanılan hazır şablonlar mevcuttur. Delikte oluşan çentik ya da püskül, örtünün yerleştirilmesi sırasında yırtılmasına ve izolasyonun bozulmasına sebebiyet verebilir.

Resim: Ivory tip



Resim: Hijyenik tip



Taşıyıcı (Forceps):

Metal sivri uçları sayesinde klempin iki deliğine yerleşen ve klempin dişe yerleştirilmesini/çıkarılmasını sağlayan penstir. Klemp, dişe yerleştirilme sonrası sıkıca oturmalı ve hareket etmemelidir. Sıkça kullanılan iki türü vardır; Ivory tip ve Strok tip.

Resim: Ivory tip



Resim: Strok tip



Rubber dam aksesuarları;

Bunlar arasında klemp lastikleri, rubber-dam kamaları (Wedjets), diş ipi, kayganlaştırıcı krem ve mendil örtüler sayılabilir.

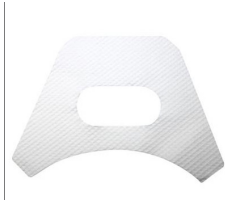
Resim: Klemp lastikleri



Resim: Wedjets



Resim: Mendil örtü



Rubber dam'ın uygulama basamakları:

1. Rubber-dam'ın yerleştirilmesi esnasında oluşabilecek hassasiyeti önlemek için ilgili bölgeye anestezi yapılır.
2. Rubber-dam uygulanacak dişin proksimal kontakları kontrol edilir ve kayganlaştırıcı sürülür.
3. Lastik örtünün üzerinde dişin yerine göre uygun delik açılır. Genelde deliğin, örtünün tam merkezine açılması yeterlidir. Dişe yerleştirildikten sonra nemden uzak olmak için ağzın her yeri lastik ile izole olmalı ancak örtü burnu da kapatmamalıdır.
4. Lastik örtünün yumuşak dokuya dokunacak olan parlak kısmına kayganlaştırıcı sürülür.
5. Dişe uygun klemp seçilir. Klembin stabilizasyonu kontrol edilir. Klempin ağız ortamına düşmesi, yutulması ve aspire edilmesi riskine karşılık kelepçesine ve/veya deliklerine diş ipi bağlanır.

Rubber-dam uygulama methodları;

1. Method; Önce örtünün yerleştirilmesi.

Lastik örtüye delik açılması ve kayganlaştırıcı sürülmesini takiben delik dişin etrafına geçirilir. Sonrasında uygun bulunan ve öncesinde prova edilmiş klemp dişe uygulanır. En son çerçeve takılır.

2. Method; Önce klempin yerleştirilmesi.

Önce uygun klemp kelepçesi distalde konumlanacak şekilde dişe yerleştirilir. Sonrasında lastik örtü ve çerçevesi takılır. Önce lastik sonra çerçeve takılabileceği gibi lastik ve çerçeve bir arada da dişe uygulanabilir.

3. Method; Lastik örtü ve klemp bir arada.

Ağız ortamının dışında klemp çevresine lastik örtü yerleştirilir ve ikisi bir arada dişe uygulanır. Sonrasında çerçevesi takılır.

4. Method; Tek hareket

Ağız ortamının dışında klemp, lastik ve çerçeve bir araya getirilir. Sonrasında dişe tek hamlede uygulanır.

5. Method; Split-dam tekniği

Kuron harabiyetinin fazla olduğu durumlarda uygulanır. Lastik örtü üzerine iki adet delik açılır. İşlem yapılacak dişin arkasındaki (distalindeki) dişe uygun klemp yerleştirilir. Açılan iki delikten biri bu klempin etrafından geçirilir. Diğer delik ise işlem yapılacak dişin önündeki (anteriordaki) dişin etrafından geçirilir ve Wedgets ile sabitlenir. İki delik arasındaki örtü makas ile kesilir (16).

Yetersiz diş dokusu varlığında, dişe ulaşımın zor olduğu ya da yeterli izolasyonun sağlanamadığı durumlarda, tam sürmemiş dişlerde uygulanabilecek alternatif yöntemler ve alınabilecek önlemler ise şöyledir;

- Yetersiz diş dokusu varlığında farklı dizaynda klemp seçimine (Silker Glickman, Tiger klemp gibi) gidilebilir (16, 17).
- Yetersiz diş dokusu varlığında klemp istenen stabilizasyon sağlanamıyorsa dişin dudak ve dil tarafındaki duvarlarına klemp tutuculuğu için kompozit dolgu materyali ile undercut alanlar yaratılabilir (7, 18, 19).

- Endodontik işlem öncesi yıkama sırasında sızıntıyı engellemek, seans aralarında dişi korumak ve rubber-dam'ın stabil olarak tutunabileceği bir duvar yaratmak adına pre-endodontik restorasyon yapılabilir (7,16).
- Uygun görülen yerde “Split-dam tekniği” uygulanabilir (7, 16).
- Çift klemp uygulanabilir. Hem tedavi görecektir diş ve hem de bu dişin arkasındaki komşu dişe kelepçeleri birbirine bakacak ve işlem alanını kısıtlamaya uygun şekilde iki adet klemp yerleştirilir (18).
- Geçici kuron yapılıp dişe yapıştırılır. Sonrasında bu korun üzerinden giriş kavitesi açılır (20, 21).

Rubber-dam uygulaması sırasında yapılabilecek hatalar;

1. Merkeze konumlandırılmamış lastik örtü hastanın nazal açıklığını kapayabilir ya da ağız ortamını tamamen izole edemeyebilir.
2. Doğru lastik örtünün seçilmemesine bağlı olarak örtüde yırtılmalar olabilir.
3. Klemp kelepçesi dişin distali yerine mezialinde konumlanırsa görüş ve ilgili dişe erişim zorlaşır.
4. Rubber-dam ağızdan uzaklaştırılırken dikkatli olunmalıdır. Aksi durumda yumuşak dokulara zarar verilebilir.
5. İşlem öncesi rubber-dam hakkında hastaya bilgi verilmezse hasta kooperasyonu ve kabul edebilirliğinde sorunlar yaşanabilir
6. Açılan deliğin büyük ya küçük olması durumunda sızdırmazlık sağlanamayabilir.
7. Rubber-dam dişe uygulanmadan önce tüm eski restorasyonlar ve çürük uzaklaştırılmalıdır. Aksi halde işlem sırasında sızıntı meydana gelebilir.

Özellikle harap, diş dokusu zayıf ve sürmemiş dişlerde rubber-dam yerleştirilmesi zaman alıcı ve bazen zordur. Ancak endodontik tedavinin başarısını artırmak ve hastayı korumak için rubber-dam kullanımı zorunludur. Görüldüğü üzere bu amaçla birçok yöntem ve malzeme üretilmektedir. Her gün işimizi kolaylaştıracak yeni ürünler de piyasaya sürülmeye devam etmektedir. Endodontik tedavideki başarısı kanıtlanmış ancak halen tüm hekimlerin klinik rutinine girememiş olan bu malzemenin kullanımı ile sağlanacak faydalar, yasal zorunluluk ve hasta emniyeti hakkında gerekli klinik ve teorik bilgi, hem diş hekimliği lisans öğrencilerine hem de mezuniyet sonrası eğitimlerle tüm diş hekimlerine aşılanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Barnum SC. History of the discovery of the dam. Canadian Journal of Dental Science 1877,4:88-89.
- Winkler R (1991) [Sanford Christie Barnum—Inventor of the rubber dam] Die Quintessenz 42(3) 483-486.
- Winkler R (1989) Kofferdam in Theorie und Praxis Quintessenz-Verlag, Berlin.
- Lynch CD & McConnell RJ (2007) Attitudes and use of rubber dam by Irish general dental practitioners International Endodontic Journal 40(6) 427-432.
- Chapman TE (1993) Why no dental dam? Journal of the American Dental Association 124(4) 16.
- Ahmad IA. Rubber dam usage for endodontic treatment: a review. Int. Endod. J. 2009;42:963-972. ^[1]_{SEP}
- Hegde MN, Hegde P, Hegde A. Rubber Dam Isolation for Endodontic Treatment in Difficult Clinical Situations. Research And Reviews: Journal Of Dental Sciences. 2014;2(2):12-18
- Erdemir U, Sancaklı HŞ. İstanbul Diş Hekimleri Odası Dergisi. Diş hekimliğinde Rubber-Dam Kullanımının Avantajları, Dezavantajları ve Klinik performansa etkisi. 2011 Kasım/ Aralık; 75-77 (ido.org.tr)
- Keys W, Carson SJ. Rubber dam may increase the survival time of dental restorations. Evidence Based Dentistry. 2017;18(1):19-20
- Ballal V, Khandelwal D, Saraswathi MV. Rubber Dam in Endodontics - An Overview of Recent Advances. International Journal of Clinical Dentistry. 2013;6(4):319-330 <https://www.zirc.com/products/isolation/insti-dam-latex-free-20pk>
Ulaşım tarih: 26.12.2019 <https://aseptico.com/feature-product/handidam-pre-framed-rubber-dam> Ulaşım tarihi: 25.12.2019

- Coltene Broşür: <https://www.coltene.com/pim/DOC/BRO/docbro9300-uk-05-16-dentdamsenaindv1.pdf>. Ulaşım tarihi: 23.12.2019 <https://www.kerrdental.com/tr-tr/dental-restoratif-materyaller/optidam-accessory-products> ulaşım tarihi: 26.12.2019
- Optradam broşür: <https://www.ivoclarvivadent.com/en/p/all/optradam-plus> Ulaşım tarihi: 27.12.2019
- Ingle , Bakland, Baumgartner. Ingle’s Endodontics 6. 6th edition: BC Decker. 2008;791-799
- Kenneth M. Hargreaves, Steven R. Cohen. In:Cohen’s Pathways of the pulp. 10th edition: Mosby; 2010. ^[1]_[SEP]
- Arnaldo castellucci. Tooth isolation- rubber dam. In:Textbook of endodontics volume 1 Il Tridente; 2004. pp 226-243 ^[1]_[SEP]
- Greene RR, Sikora FA, House JE: Rubber dam application to crownless and cone-shaped teeth. J Endod. 1984; 10:82 ^[1]_[SEP]
- Ronald Linden. Using a copper band to isolate severely broken down teeth before endodontic procedure. J Am Dent Assoc. 1999;130:1095 ^[1]_[SEP]
- Lovdahl PE, Gutmann JL: Periodontal and restorative considerations prior to endodontic therapy, J Acad Gen Dent. 1980; 28:38. ^[1]_[SEP]



Bölüm 15

BENİGN ANOREKTAL SCHWANNOMA'NIN TRANSANAL SUBMUKOZAL REZEKSİYONU¹

Yasin DURAN²

-
- 1 4.Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi'inde(Yalova), özet metin sözlü olarak sunulmuştur
 - 2 Dr. Öğretim Üyesi, Namık Kemal Üniversitesi Tıp fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

GİRİŞ

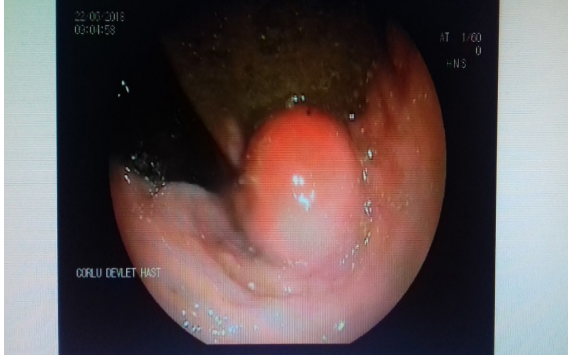
Schwannoma intracranial akustik sinirler ve spinal sinirlerin sinir kılıflarının schwann hücrelerinden köken alan tümörlerdir. Nadiren gastrointestinal sitemi tutarlar, gastrointestinal sistemde sıklıkla midede görülür ancak nadiren kolon ve rektumu tutar (schwannomalar gastrointestinal sistemde nadiren görülürler. Schwannomalar gastrointestinal sistemde en sık midede(%83), daha sonra ince barsaklarda(% 12) görülürler ancak çok nadiren de kolon ve rektumu da tuttuğu gözlenmiştir. Schwannomalar tüm mezenkimal tümörlerin yaklaşık % 2-6'sını oluşturan çok nadir görülen iğsi hücreli tümörlerdir. Von Recklinghausen hastalığı olan hastaların % 15 - 25'inde, mide-bağırsak sisteminde mide ve bağırsakta görülen nöral tümörler görülür. Gastrointestinal schwannomalar erkek ve kadında ortalama olarak 60-65 yaşlarında benzer oranlarda ortaya çıkmaktadır. Genellikle kolonoskopide submukozal bir kitle olarak veya başka bir nedenden dolayı yapılan abdominal görüntüleme sırasında rastlantısal olarak bulunurlar, genellikle bu submukozal kitlelerden alınan biopsiler schwannoma tanısı koymak için yeterli olmaz. Schwannoma tanısı endoskopi de submukozal ya da derin biopsi alınabilirse ya da eksize edilmiş olan kitlenin patolojik-immunhistokimyasal incelenmesi ile kesin tanı konulur. Schwannomlar çoğunlukla benign neoplazmlar olarak kabul edilmekle birlikte, nadir malign schwannoma vakaları bildirilmiştir. Genellikle benign tümör olmalarına rağmen, malign dejenerasyon gösterebilirler, bu nedenle kesin tanı koymak ve tedavi etmek için eksize edilmeleri gerekir. Gastrointestinal sistemin de görülen Schwannoma'ları endoskopik ve görüntüleme tetkiklerinin negatif sonuçları nedeniyle preoperatif olarak tanı konması zordur. 78 yaşında rektum girişindeki submukozal kitle transanal submukozal rezeksiyon ile çıkarıldı. Rezeke edilen bu kitle patolojik ve immunhistokimyasal incelemeler sonucunda benign anoraktal schwannoma tanısı konulan olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

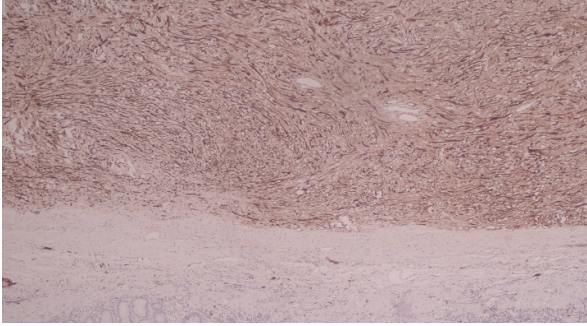
78 yaşında kadın hasta, yaklaşık bir yıldır zaman zaman ortaya çıkan anal ağrı, rektal kanama, rektumda dolgunluk hissi şikayeti ile kliniğimize başvurdu tuşe rektal ile rektumun girişinde submukozal 1 cm büyüklüğünde yüzeyi düzgün, sert polipoid lezyon tesbit edildi, kolonoskopide de anal kanal girişinde ~1cm büyüklüğünde sapsız, yüzeyi düzgün, submukozal polipoid kitle tesbit edildi (Resim 1), yapılan biopside patolojik olarak tübüler adenom tanısı kondu, 8 ay sonra yapılan kolonoskopide submukozal kitlenin 2 cm boyuta geldiği görüldü. Hastanın polipi spinal anestezi altında polipin altına submukozal olarak serum sale (İzotonik %0.9 NaCl) verildikten sonra ~2.4X2X1.4 cm büyüklüğündeki polip ~1 cm çevre mukoza ile birlikte eksize edildi. Patolojik incelemede kolon mukozası altında lamina propria yerleşmiş ince fibröz kapsülle çevrili, , iğsi sitoplazmalı, antoni A alanlarının yoğun görüldüğü, antoni B alanlarının daha az olduğu dalgali paternde, hyalinize duvarlı damarlardan zengin lezyon izlenmiştir. İmmunhistokimyasal incelemede S-100 proteini (+) (Resim 2) , CD34 immünreaktivitesi (-) (Resim 3), CD117(-), ayrıca Vimentin zayıf +,

CD68(-), Desmin(-), SMA (-) Ki-67 %2 oranında (+) olarak geldi (Resim 3), bu morfolojik ve immunhistokimyasal bulgularla Schwannoma tanısı konmuştur. Cerrahi sınırlar temiz olarak geldi. 15 ay sonra yapılan kontrol kolonoskopide tümör eksizyon yerideki mukozada nüks görülmedi.

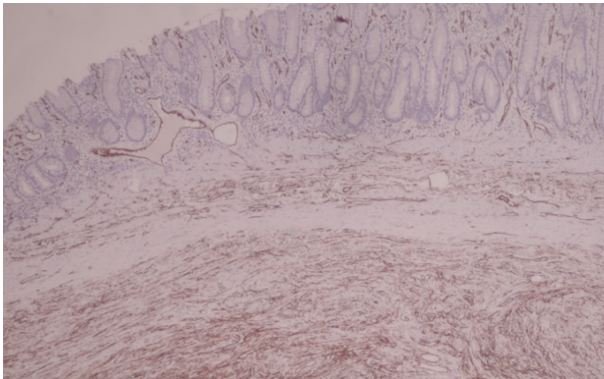
Resim 1: Kolonoskopi- anal kanal girişinde submukozal polip



Resim 2: İmmünhistokimyasal inceleme- S 100 proteini



Resim 3: İmmünhistokimyasal inceleme CD 34 immünreaktivite



TARTIŞMA

Schwannoma sinir kılıflarının schwann hücre kökenli sinir sisteminin tümörleridir, nadiren gastrointestinal sistem tutulumu görülebilir. Gastrointestinal sistemde en sık mideyi tutar, mideden sonra ince barsakları sık tutar nadiren de kolon ve rektumu da tuttuğu görülmüştür. Gastrointestinal schwannomalar genellikle düzgün yüzeyli, submukozal kitleler olarak görülürler. Tüm mezenkimal tümörlerin ~%2-6 sını oluştururlar. Gastrointestinal schwannomalar erkek ve kadında ortalama olarak 60-65 yaşlarında birbirine yakın oranlarda ortaya çıkmaktadır. Genellikle asemptomatik olup, büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre rektal kanama, rektal ağrı, rektumda dolgunluk hissi, tenesmus, intussepsiyona ve kitle'nin büyük olmasına bağlı olarak ileus gibi semptomları olabilir. Bizim vakamızda kitle anal kanalda olduğundan hastanın rektal kanama, anal ağrı ve rektumda dolgunluk hissi şikayetleri vardı. Rektal tuşede anüs'ün girişinde sert, yüzeyi düzgün submukozal polip palpe edildi.

Gastrointestinal sistem schwannomaları genellikle benign lezyonlardır. Malign rektal schwannoma nadiren görülür. Ayırıcı tanıda diğer kolon polipleri, adenomlar, diğer benign submukozal lezyonlar, gastrointestinal stromal tümör, nöroendokrin tümörler, leiomyoma, leiomyosarkom, kolon adenokanserleri ve diğer kolorektal malign lezyonlar ile karışabilir. Genellikle kolonoskopi ya da rektoskopi sırasında rastlantısal olarak submukozal polip olarak görülürler, endoskopla alınan yüzeyel biopsiler tanı koymakta yetersiz kalır. Bizim vakamızda alınan kolonoskopik biopsiler sonucu tubüler adenom tanısı kondu. Derin biyopsi veya endoskopik submukozal rezeksiyon, endoskopik polipektomi ya da transanal submukozal eksizyon yapılarak alınan örneğin patolojik incelenmesi ile tanı konulur. Kesin tanı immünohistokimyasal çalışmada S 100 proteininin pozitif çıkması ile doğrulanır. Gastrointestinal schwannomalar radyolojik olarak Abdominal BT,

Abdominal MR, transanal USG, Baryumlu kolon grafisi ile görüntülenebilir. Literatürde kolorektal schwannomaların tedavisinde açık ya da laparoskopik kolon rezeksiyonu, kolonoskopik submukozal rezeksiyon, transanal submukozal rezeksiyon, endoskopik transanal mikrocerrahi, uygulanmaktadır. Organ koruyucu minimal invaziv bir yaklaşım, rektal schwannoma için standart tedavi olmalıdır. Distal rektum ve anal kanalda olan anorektal schwannomalar kolay ulaşılabildiği için transanal submukozal eksizyon ile tedavi edilebilirler. Bizim vakamızda hastamıza polipin anal kanal girişinde olması nedeni ile transanal submukozal rezeksiyon uyguladık. Morfolojik ve immün histokimyasal inceleme ile kesin tanı Schwannoma olarak kondu. Hastamızın ~15 ay sonra yapılan kontrol endoskopisinde nüks saptanmadı. Malign transformasyon gösterebilmesi ve nüks riski nedeni ile anorektal schwannomalar sık aralıklarla takip edilmesi gerekir.

KAYNAKÇA

1. Akgül E., İnal M, Soyupak S.K., Binokay F., Bicakci K. (2003). Benign Rectal Schwannoma. *European Journal of Radiology: Extra* 45, 67-70. doi:10.1016/S1571-4675(03)00007-5
2. Zippi M., Pica R., Scialpi R., Cassieri C., Eleonora Avallone E.V., Occhigrossi G (2013). Schwannoma of the rectum: A case report and literature review. *World Journal Clinical Cases* : 16; 1(1): 49-51. doi:10.12998/wjcc.v1.i1.49
3. Çakır T., Aslaner A., Yaz M., GündüzU.R. (2015) ; Schwannoma of the sigmoid colon. *British Medical Journal Case Report*: 1-3 doi:10.1136/bcr-2014-208934
4. Toshiaki S., Katsuhito S., Takenori H, Tomoyoshi O., Tetsuji F., Katsuhico Y. (2014). Local excision of rectal schwannoma using transanal endoscopic microsurgery: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*: 5(12): 1193–1196. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.11.020
5. Zhang K., Qu S., Li J., Cheng Y., Shi J., Liu T. (2018). A case report of rectal schwannoma treated with laparoscopic proctectomy. *Medicine* 97:7. doi: 10.1097/MD.0000000000009866
6. Baskaran V., Cho W.S., Perry M.(2014). A case report Rectal schwannoma on endoscopic polypectomy. *British Medical Journal Case Rep.*: 1-2. doi: 10.1136/bcr-2013-010483
7. Fotiadis C. I., Kouerinis I.A., Papandreou I., Zografos G.C., Agapitos G.(2005). Sigmoid schwannoma: a rare case. *World Journal of Gastroenterology*: 11(32): 5079–5081. doi: 10.3748/wjg.v11.i32.5079
8. Bohlok A., El Khoury M., Bormans A., Galdon M.G., Vouche M., El Nakadi I, Donckier V., Liberale G. (2018). Schwannoma of the colon and rectum: a systematic literature review. *World Journal of Surgical Oncology*: 16: 125. doi:10.1186/s12957-018-1427-1

9. Tsunoda C., Kato H., Sakamoto T, Yamada R, Mitsumaru A., Yokomizo H., Yoshimatsu K., Ogawa K, Aiba M., Haga S.(2009). A Case of Benign Schwannoma of the Transverse Colon with Granulation Tissue. *Case Reports in Gastroenterology*:3(1):116-120. doi: 10.1159/000214837
10. Nonose R., Lahan A.Y., Valenciano J.S., Martinez C.A.R.(2009). Schwannoma of the colon. *Case Reports in Gastroenterology*: 3:293–9. doi: 10.1159/000237736
11. Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, Enjoji M.(1988). Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 19:257–64. doi.10.1016/S0046-8177(88)80518-5
12. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH.(2001). Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*. ;25:846–55. doi:10.1097/00000478200107000-00002
13. Petrie B.A., Ho J.M., Tolan A.M. (2013). Schwannoma of the sigmoid colon: a rare cause of sigmoidorectal intussusceptions. *Royal Australasian College of Surgeons*: 990-991. doi: 10.1111/ans.12364
14. Inagawa S, Hori M, Shimazaki J, Matsumoto S, Ishii H, Itabashi M, et al.(2001) Solitary schwannoma of the colon: report of two cases. *Surg Today*: 31: 833–8. doi:10.1007/s005950170060)
15. Terada T.(2016) Schwannoma and leiomyoma of the colon in a patient with ulcerative colitis. *J Gastrointest Cancer*: 47:328–30. doi:10. 1007/s12029-015-9747-7
16. Mysorekar VV, Rao SG, Jalihal U, Sridhar M.(2010). Schwannoma of the ascending colon. *Indian J Pathol Microbiol*: 53:198–200. Doi:10.4103/ 0377-4929.59241
17. Lee SM, Goldblum J, Kim KM.(2009). Microcystic/reticular schwannoma in the colon. *Pathology*: 41:595–6. doi:10.1080/00313020903071512

18. Zippi M, Pica R, Scialpi R, Cassieri C, Avallone EV, Occhigrossi G. (2013). Schwannoma of the rectum: a case report and literature review. *World J Clin Cases*: 1:49–51. doi:10.12998/wjcc.v1.i1.49.
19. M., F., A.C., L., L.(2019). Minimizing the surgical approach for a rare disease: transanal endoscopic microsurgery for rectal schwannoma. *Tumori Journal*: 1–5. doi:10.1177/0300891619856704



Bölüm 16

**MYELOFİBROZİSTE GELENEKSEL,
GÜNCEL VE UMUT VADEDEN
TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

Aydan AKDENİZ'

Giriş

Miyelofibrozis (MF) philadelphia negatif miyeloproliferatif hastalıkların (MPH) agresif bir formu olup kemik iliğinde retikülin veya kollajen lif birikimi, klonal hematopoetik hücre proliferasyonu, sistemik inflamasyon ve extrameduller hematopoez ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle 60 yaş üzerinde tanı konur. Median yaşam süresi risk sınıflarına göre 11 ile 2 yıl arasında değişmektedir.(1) Yıllık insidansı 0.58/100.000 dir. Janus kinaz aktivitesini tetikleyici (driver) mutasyonlardan JAK2V617F, tüm vakaların 50-60%'ında pozitif iken, MPL 5-10%, CALR 15-20% hastada pozitifdir. CALR mutasyonu diğerlerinin aksine daha uzun genel sağkallımla ve tromboz riskinde azalma ile ilişkilidir. Hastaların 10% unda her üçü de negatiftir (triple negative). Bunların dışında gen dizilimlerinde bozulma olmadan ifadelerinin değiştiği epigenetik değişiklikler de MF'de görülebilir. Bunlardan en sık görülen ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1 mutasyonlarıdır.

Hastalık; kilo kaybı, yaygın vücut ağrıları, kaşıntı, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi gibi konstitusyonel semptomlar ile inefektif eritropoeze bağlı gelişen ciddi anemi, extrameduller hematopoeze bağlı gelişen hepatosplenomegali, dalak nekrozu, tromboz ve kanama gibi klinik tablolar ile karakterizedir. Ölüm genellikle trombositopeniye sekonder hayati kanamalar, nötropeniye sekonder ciddi enfeksiyonlar, lösemik transformasyon ve hastanın diğer komorbiditeleriyle ilişkilidir.

Günümüzde tanıda 2016 WHO kriterleri kullanılmaktadır.(2) Evrelemede ise International Prognostic Scoring System (IPSS) kullanılmaktadır. Hastalık takibinde ise DIPPS plus, MIPPS, MIPPS70 skorlama sistemleri kullanılmaktadır.(3) Bu skora göre hastalık düşük, orta ve yüksek riskli hastalık olarak sınıflandırılmakta ve tedavi seçimi buna göre yapılmaktadır. Risk skoru arttıkça beklenen yaşam süresi 10 yıldan 1-2 yıla kadar gerilemektedir.

MF'de halen tek küratif tedavi allojenik kök hücre nakli (AKHN) olup bunun dışındaki tüm tedaviler sitopenileri, splenomegali ve ilişkili semptomları düzeltmeye yönelik palyasyon tedavileridir(4). MF'in bir yaşlı hastalığı olması nedeniyle çoğu hasta nakile uygun değildir, dahası MF nedeniyle AKHN yapılan hastaların yarısında transplant ilişkili ölümler ya da ciddi komorbiditeler görülmektedir. Bu nedenle özellikle son 10 yılda yeni palyatif ve küratif tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Özellikle anemi tedavisinde; androjen, danazol, kortikosteroid, thalidomid, lenalidomid ön planda iken, konstitusyonel semptomların giderilmesinde; hidroksiüre, seçilmiş vakalarda masif splenomegalinin iyileştirilmesinde ise interferon-alfa , splenektomi ve dalağın ışınlanması gibi seçenekler kullanılmaktadır. 2011'de kullanıma giren, bir JAK 2 inhibitörü olan ruksolitininib, özellikle splenomegali tedavisinde ve konstitusyonel semptomların giderilmesinde hem plasebo hem de en uygun tedavi seçenekleri karşısında daha başarılı bulunmuş ve günümüzde tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır.(5, 6) Ruksolitininibin JAK 2 allel yükünü negatifleştirmedeği, miyelofibrozisi düzeltmediği, sitogenetik ve moleküler remisyon sağlamadığı bilinmekle birlikte olumlu etkilerini stokin salınımı durdurarak yaptığı düşünülmektedir. Bu nedenle MF'de halen, splenomegalinin düzeltilmesi ve semptomların iyileştirilmesinin dışında daha fazla objektif kazanımları olan, küratif, sağkalımı ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştiren tedavilerin arayışı sürmektedir.

Bu makalede geleneksel ve gelecekte umud vaad eden yeni tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

MF Tanısı Ve Risk Değerlendirilmesi

Günümüzde primer MF tanısı 2016 WHO kriterlerine göre 3 major 1 minör kriteri karşılması ile konur. Burada 2008 WHO kriterlerinden farklı olarak prefibrotik faz MF tanımlaması eklenmiş ve kriterleri belirtilmiştir. Buna

göre prefibrotik faz MF'de MF'in diğer tüm majör tanı kriterler mevcut olup sadece fibrozis bulunmamaktadır. (Tablo 1) Primer polisitemia vera ve esansiyel trombo-sitoza sekonder miyelofibrozis için tanı kriterleri ise International Working Group for MPN Research and Treatment (IWG-MRT) tarafından belirlenmiştir, buna göre daha önce bilinen primer PV veya ET tanısı olan ve kemik iliğinde grade ≥ 2 fibrozisi olan hastaların minör kriterlerden de en az 2 tanesini karşıladığı durumda Post-PV/ Post-ET MF tanısı almış olurlar.(7) (Tablo2)

Tanı konduktan sonra ise doğru tedavi seçimi için risk değerlendirmesi yapılmalıdır. IPPS; tanı anında risk değerlendirmede kullanılan skorlama modelidir. Hastalar yaş, hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, periferik kandaki blast sayısı ve konstitusyonel semptom durumlarına göre puanlanmakta ve tanı anındaki risk skoru bu şekilde belirlenmektedir. DIPPS ve DIPPS plus ise dinamik skorlama sistemleri olup takip ve tedavide kullanılmakta ve DIPPS plus modelinde DIPPS kriterlerine ek olarak plalet sayısı karyotip durumu ve transfüzyon ihtiyacı da puanlamaya dahil edilmektedir.(8) Son yıllarda ise MIP-PS70, MIPPS70 version 2, GIPPS gibi modeller dizayn edilmiş olup bunlardan MIPPS70'de mutasyon durumu ve klinik MIPPS70 version 2'de mutasyon durumu, karyotip ve klinik, GIPPS'de mutasyon durumu ve karyotip ön plana çıkmıştır.(1)

Risk skorlamasına göre uygulanan tedaviye yanıt değerlendirmesinde klinik pratikte ve çalışmalarda International Working Group for MPN Research and Treatment (IWG-MRT) tarafından tanımlanan tam yanıt (Compleat remission –CR), kısmi yanıt (Parsiyel remission –PR), klinik iyileşme (Clinical improvement) progresif hastalık (Progressive disease –PD), relaps hastalık (RD), stabil hastalık (SD),sitogenetik remisyon, moleküler remisyon, anemi yanıtı, semptom yanıtı, dalak boyut yanıtı tanımlamaları kullanılmaktadır. (9)

TEDAVİ

Allojenik Kök Hücre Nakli

Günümüze kadar süregelen çalışmalarla MF'in patogenezi aydınlanmaya başlasa da halen allojenik kök hücre nakli dışında küratif tedavisi bulunmamaktadır. ELN/EBMT çalışma grubunun, MF'de allojenik kök hücre nakli (AKHN) adaylarının tanımına yönelik oluşturdukları konsensusta intermediate-2 veya daha yüksek riskli 70 yaş altı hastaların AKHN için uygun oldukları, intermediate-I riskli 65 yaş altı hastaların ise ancak dirençli ya da transfüzyon bağımlı anemi, periferik kanda blast sayısının 2% den fazla olması , kötü sitogenetiğe sahip olması durumunda AKHN endikasyonu olduğu bildirilmiştir.(10) Güncel bir makalede ise 65 yaş altı , iyi performanslı, komorbiditesi olmayan hasta grubuna, DIPPS plus skoru intermediate-II ve yüksek, MIPSS70 version 2. Skoru yüksek/çok yüksek yada kötü klinik seyirle giden intermediate riskli gruba, HLA uyumlu donörü olan gruba allojenik nakil yapılmasının uygun olduğu belirtilmiş, bunun dışında hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.(11)

AKHN öncesi splenektominin nötrofil engrafmanını kolaylaştırdığını ancak splenektomi yapılmayanlara göre daha erken relaps olduğunu gösteren yayınların yanısıra relaps riski ile ilişkisiz olduğunu, ancak genel sağkalımın bir miktar uzadığını gösteren yayınlar da mevcuttur.(12, 13) Bu değişken sonuçların yanında nakil sonrası immün yanıtın hangi mekanizma ile iyileştiği ve graft versus host hastalığı gelişimini nasıl etkilediği halen açıklanamamıştır.

AKHN öncesi JAK 2 inhibitörü olan rüksolitinib kullanımının nakil prognozuna etkisi son 4-5 yılda önem kazanmıştır. Nakil öncesi rüksolitinib kullanımının etkinlik güvenliğinin değerlendirildiği Fransız JAK ALLO faz II çalışmasında nakil öncesi rüksolitinib kesilmesi sonra-

sında 7 hastada hayatı tehdit eden, 2 hastada febril kardi-
ojenik şok ve tümör lizis sendromu gelişmesi nedeniyle
fatal seyreden klinik tablolar oluşması üzerine hasta alımı
durdurulmuş, toplam 22 hasta değerlendirilmiştir. Medi-
an takip süresi 149 gün olup bu süre içinde bunlardan 8'i
AKHN olmuştur. Burada öne çıkan asıl konu rüksolitini-
bin AKHN'nin prognozuna olan etkilerinden ziyade rük-
solitininin kesilmesi sonrası ortaya çıkan ciddi klinik tab-
lolardır. (14) Çok merkezli retrospektif bir çalışmada nakil
öncesi JAK 2 inhibitörü kullanımından fayda gören hasta-
larda sağkalımın daha uzun, relapsız, mortalitenin daha
düşük olduğu görülmekte, ancak bu olumlu sonuçların
direk ilaç etkisi mi yoksa ilaçla düzelen hastalık biyolojisi
ile mi ilgili olduğu bilinmemektedir. (15, 16) Pretransplant
rüksolitininin kullanımı ile bu çelişkili sonuçlar ilacın nakil
öncesi etkinlik ve güvenilirliğini tam olarak ortaya koya-
madığından halen araştırma konusudur.

Sitoreduktif Tedaviler (Miyelosupresif İlaçlar)

Hidroksiüre: MF'de kullanılan ilk ilaçlardandır.
Trombositozu düzelttiği, fibrozisteki ilerlemeyi yavaşlat-
tığı gösterilmiştir. (17) Yine başka bir çalışmada konsti-
tasyonel semptomları, trombositozu ve, splenomegaliyi
azalttığı, IWG-MRT kriterlerine göre %40 klinik iyileşme
sağladığı gösterilmiştir. (18) Genellikle iyi tolere edilmek-
le birlikte en sık hematolojik yan etkisi anemi, non hema-
tolojik yan etkisi ise vücudun çeşitli bölgelerinde görüle-
bilen cilt ülserleridir.

Kladribin: Daha çok lenfoproliferatif hastalıkların teda-
visinde yeri olan Kladribin (2-klorodeoksiadenozin) 1990'la-
rın sonunda MPN 'lerde de kullanılmaya başlamıştır. Tefferi
ve ark. MF'li hastalarda splenektomi sonrası trombositoz te-
davisinde kladribin kullanmış 9 hastanın 7'sinde yorgunluğu
ve trombositozu düzelttiği, 7 hastanın 4 ünde karaciğer bo-
yutunu azalttığı, ancak anemiyi düzeltmediği gösterilmiştir.
(19) Bazı masif splenomegalili hastalarda yaygın olmayan bi-

çimde aylık kladrabin kullanıldığı da bilinmektedir.(20) Sınırlı etkinliği ve miyelosupresif yan etkileri nedeniyle seçilmiş hastalar dışında rutin kullanıma girmemiştir.

Pegile interferon alfa (Peg-INFalfa): Özellikle 1990'ların sonlarından itibaren, PV ve ET gibi diğer miyeloproliferatif hastalıklardaki olumlu etkilerinden yola çıkarak Peg-INFalfanın MF tedavisindeki başarısı merak uyandırmıştır. Peg-INFalfa ile yapılmış en geniş hasta (n:62) katılımlı olan çok merkezli bir çalışmada 26 aylık takip sonunda 64% hastada aneminin düzeldiği, 82 % hastada konstitusyonel semptomların azaldığı, 46.5% hastada dalağın küçüldüğü, 82.8% hastada trombositozun 68.8% hastada lökositozun düzeldiği, buna karşılık dalağı 6 cm den fazla palpe edilenlerde yanıt alınmadığı gösterilmiştir.(21) Splenektomi sonrası meloproliferasyon görülen hastalarda palyatif tedavi seçeneği olarak yerini almıştır.

Hipometile edici ajanlar: Akselere ya da blastik faza evrilmiş MPN'lerde kullanımı yaygın olan hipometile edici ajanlar, birkaç çalışmada miyelodisplazinin eşlik ettiği MF'lerde ve yüksek riskli primer MF de tek ajan olarak kullanılsa da, izole primer veya sekonder MF deki çalışmalarda genellikle ruksolitinib ile kombinasyonları kullanılmakta olup halen çalışmalar devam etmektedir. (22-25)

MF İlişkili Anemi Ve Diğer Sitopenilerin Tedavisi

IMID'ler (thalidomide and lenalidomide): Thalidomid, pomalidomid ve özellikle 5q delesyonu olan hastalarda kullanılan lenalidomid gibi IMID lerin sitopenileri düzelttiği gösterilmişse de yan etki potansiyellerinin yüksek olması kullanımlarını kısıtlamaktadır.(26) Bunun yanında thalidomidin prednizolon ile kombinasyonlarında yan etkilerin azaldığı, hatta bu kombinasyona danazol eklenerek yapılan çalışmada thalidomid/prednizolon/danazol kolunun thalidomid/prednizolon kolu ile benzer yan etki profiline sahip olduğu, buna karşılık daha iyi yanıt oranları ve yanıt sürelerinin elde edildiği gösterilmiştir.

Kortikosteroidler: Başka tedavilere dirençli 30 hastaya tek ajan prednizolon verildiğinde ,40% hastada 12 haftadan uzun süren anemi yanıtı, derin trombositopenili ($<50000/\mu\text{L}$) hastaların 29%unda , hafif trombositopenili ($<100000/\mu\text{L}$) hastaların 27% sinde $50000/\mu\text{L}$ den fazla trombosit artışı gözlenmiştir.(27) Steroider tek ajan olarak genellikle primer MF' den ziyade otoimmün hastalıkların eşlik ettiği MF hastalarında kullanılmaktadır. MF'deki etkinliği daha yüksek olan ajanlarla çeşitli kombinasyon tedaviler halen devam etmektedir.

Androjenler: Danazol günümüzde MF'ye bağlı anemilerde sıklıkla kullanılan ajan olup mevcuttur. Tedavi iyi tolere edilmekle birlikte karaciğer fonksiyonlarını ve prostat maligniteleri konusunda dikkatli olunmalıdır. (28) Cervantes ve arkadaşlarının çalışmasında danazol ile tedavi edilen, median takip süresi 36 ay olan 50 hastanın verileri incelendiğinde 30 % hastada anemi yanıtının olduğu, yanıt elde etme süresinin 5 ay , yanıt süresinin 14 ay olduğu görülmüştür.(29) Benzer çalışmalarda da özellikle transfüzyon bağımsız anemilerde 30% ile 60% arasında değişen yanıt oranları mevcuttur.

ESAs: Özellikle ılımlı anemi ve EPO nun 125 U/L nin altında olduğu hastalarda 40% lara varan yanıtlar gözlenmektedir. (30, 31)

MF İlişkili Splenomegali Ve Konstitusyonel Semptomlar

Ruksolitinib:2011 de miyelofibroziste FDA tarafından kullanımı onaylanan ilk non selektif JAK 1/2 inhibitörüdür. Plasebo ile karşılaştırıldığı COMFORT I, ve en iyi tedavi seçeneği ile karşılaştırıldığı COMFORT II çalışmaları ile intermediate-II ve yüksek riskli MF'li hastalarda hem plasebo, hem de en uygun tedavi seçeneğine kıyasla dalak boyutunda ve semptom skorunda daha fazla iyileşme sağladığı görülmüştür.(5, 6) COMFORT-I de plasebo ile dalak boyutunda en az 35% küçülme 0.07% oranında

görülürken, ruksolitinin kolunda 41% oranında görülmüştür, ve bu yanıtın 67% hastada 48 hafta ve daha fazla devam ettiği, ancak 149 haftalık takip sonunda ise sağkalım her iki grupta da benzer olduğu gösterilmiştir. Semptomlarda en az 50% iyileşme ruksolitinin kolunda 45.9% oranında görülürken, plasebo kolunda bu oran 5.3% tür. COMFORT-II çalışmasında ise en uygun tedavi seçeneği ile kıyaslandığında ise ruksolitinin kolunda 24. haftada 31.9 %, 48. haftada 28.5% oranında dalak boyutunda en az 35% azalma görülürken, buna karşılık en uygun tedavi seçeneğinde ise bu oran 0% dır. Genel sağkalımı özellikle yüksek riskli hastalarda, dalağı 50% den daha fazla küçülenlerde iyileştirdiği ancak progresyon oranını değiştirmedeği görülmüştür. (32) İngilterede yapılan UK ROBUST çalışmasında ise intermediate-I,II ve yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde hastaların 50% sinde dalak boyutunda azalma ile 50% sinde yaşam kalitesinde artış izlenmiştir.(33)

Ruksolitinin JAK 2 allel yükünü azaltmadığı, anti-tümör etkisinin olmadığı, miyelofibrozisi düzeltmediği ve sitogenetik ve moleküler remisyon sağlamadığı bilinmektedir. Tüm bu olumlu etkileri hangi, mekanizma ile yaptığı henüz net olmamakla birlikte daha çok inflamatuvar stokin salınımını azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Genellikle iyi tolere edilir. En sık hematolojik yan etki olarak anemi ve trombositopeni görülür. En sık non-hematolojik yan etki olarak da baş dönmesi, baş ağrısı ve diare görülür, ancak genellikle ilaç kesilmesini gerektirmeyecek düzeydedir.

Ruksolitinin ile ilgili önemli bir konu da ‘ruksolitinin kesme sendromu’dur. Bir çalışmada 9.2 aylık median takip süresinde hastalarda 92% oranında tedavi kesilmesinin ardından konstitusyonel semptomların hızla geri geldiği, splenomegalinin ilerlediği, sitopenilerin derinleştiği gösterilmiştir.(34) Bu tepkinin aşırı sitokin salınım ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Fedratinib: Selektif JAK 2 inhibitörü olup primer ve sekonder intermediate-II ve yüksek riskli MF tedavisi için Ağustos 2019 da FDA onayı alan selektif JAK 2 inhibitörüdür. JAKARTA-I çalışmasında yeni tanı almış intermediate-II ve yüksek IPSS skorlu hastalarda plaseboya karşı 24. haftada dalak boyutunda azalma 400mg ve 500mg dozlarında sırasıyla 36% ve 40% oranında görülürken plasebo grubunda 1% oranında görülmüştür. Semptomlarda azalma ise 24. haftada 400 mg /gün kolunda 36%, 500 mg/gün kolunda 34% , plasebo kolunda 7% oranında görülmüştür. (35) En sık hematolojik yan etkiler trombositopeni ve anemi olup, en sık non hematolojik yan etkiler ise karaciğer ve pankreas enzimlerindeki artıştır. 500 mg / gün kolunda 97 hastadan 4'ünde Wernicke ensefalopatisi geliştiğinden bundan sonraki çalışmalarda bu doz kullanılmamıştır.

JAKARTA-II çalışmasında ise ruksolitinibe dirençli /intoleran hastalarda en uygun tedaviye karşı fedratinib 400 mg/gün kıyaslanmış, ve 55% hastada dalağı küçülttüğü, 26% hastada semptomlarda azalma sağladığı görülmüştür. Ancak bu çalışma nörolojik toksisiteler nedeniyle erken sonlandırılmıştır.(36) Fedratinible ilgili 9 çalışmanın metaanalizinde %0.4-0.7 oranında Wernicke ensefalopati geliştiği görülmüştür. (37) Bu; öncelikle fedratinib kullanımı ile ilişkilendirilse de hastalardan ikisinde tiamin eksikliğine sebep olabilecek malnutrasyonun olması, birinde de fedratinib kullanımına devam edildiği halde tablonun kendiliğinden düzelmesi nedeniyle fedratinib dışı etkenlerin de var olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yine de fedratinib planlanan hastaya öncelikle hemogram ve tiamin düzeyi bakılması, tiamin eksikliği varsa bunun düzeltilmesi önerilmektedir

Momelotinib: JAK 1/2 inhibitörü olup karaciğerdeki hepcidin ekspresyonunu inhibe ederek inflamasyona bağlı anemiyi düzeltip eritropoezi stimule eder. Bununla ilgili en önemli çalışmalar SIMPLYFY-I ve II çalışmaları olup SIMPLYFY-I de daha önce ruksolitinib almamış toplam

432 MF hastası ruksolitininib 2x20 mg ve momelotinib 200 mg/gün alanlar olmak üzere 2 kola randomize edildiğinde momelotinibin dalak boyutunu küçültmede ruksolitininib kadar başarılı iken, toplam semptom skorunu düzeltmede anemideki anlamlı düzelmeye rağmen ruksolitininib kadar başarılı olmadığı görülmüştür.(38, 39) Bu da semptom gelişiminde anemi dışında başka etkenlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. En sık hematolojik yan etkiler olan anemi ve trombositopeni, ruksolitininib koluna göre daha az görülürken, en sık non hematolojik yan etki olan periferik nöropati, ruksolitininib kadardır. SIMPLIFY-II de ise daha önce ruksolitininib tedavisi almış 156 hasta en uygun tedavi ve momelotinib koluna randomize edildiğinde 24. haftanın sonunda dalak boyutunu küçültmede en uygun tedaviden daha üstün olmadığı görülmüş, her iki çalışmada da momelotinib kolunda transfüzyon ihtiyacını azaldığı görülmüştür.

Tefferi ve arkadaşlarının momelotinib ile tedavi edilen 100 hastanın 7 yıl izlendiği çalışmasında tanı anında hastaların 73%'sinde JAK 2 mutasyonu pozitif, 63%'sinde yüksek DIPPS plus skoru, 58% inde konstitusyonel semptomlar, 87%'sinde >5 cm palpabl splenomegali, 50%'sinde anormal karyotip, 49%'sinde transfüzyon ihtiyacının mevcut olduğu görülmüştür. (40) 7 yıllık takipte median ilaç kullanım süresi 1.4 yıl olup , 7. yılın sonunda 91% hastada ilacın kesildiği görülmüştür. En sık kesilme nedeni progresif hastalık ve suboptimal yanıt (59%), daha sonrada non hematolojik en sık periferik nöropati, hematolojik en sık anemi ve trombositopeni olmak üzere yan etkilerdir (15%). 57% Hastada klinik iyileşme sağlanmış, 44% hastada anemi, 43% hastada dalak yanıtı elde edildiği gösterilmiştir. Transfüzyon bağımlı hastaların 51%' i transfüzyon bağımsız olmuştur. Tedavi planlama aşamasında ruksolitininibin anemi, momelotinibin periferik nöropati yapıcı yan etkileri dikkate alınarak karar verilmelidir.

NS-018(Ilginatininib): Selektif JAK 2 inhibitörü olup , 23'ü daha önce JAK 2 inhibitörü almış olmak üzere top-

lam 48 hastaya doz güvenliğini de belirlemek amacı ile günlük 75 mg'dan başlayarak artan dozlarda uygulandığında daha önce JAK 2 inhibitör tedavisi almamış olanların 56%'sında dalak boyutunda 50% azalma görülürken, almış olanlarda bu oran sadece %12 olarak saptanmıştır. Hastaların %37'sinde fibrozisin gerilediği görülmüştür. (41) 300 mg tolere edilebilir en yüksek doz olarak faz II çalışmada kullanılmak üzere belirlenmiş olup çalışma halen devam etmektedir.

Alisertib: Megakaryositlerde polyploidizasyon ve differensiasyonu destekleyen bir aurora kinase A inhibitörüdür. Laboratuvar çalışmalarında alisertibin megakaryosit fonksiyonlarındaki bu düzeltici etkisi görülmesi üzerine patogenezinde megakaryosit fonksiyon bozukluğu olan akut megakaryoblastik lösemi ve miyelofibrozisteki etkinlik ve güvenilirliği araştırılmak üzere faz I pilot çalışma dizayn edilmiştir.(42) Toplam 24 hastanın 63% ü JAK 2 inhibitörü dirençli ya da intoleran, 37%'si de JAK 2 inhibitör kullanımı için uygun olmayan hastalardır (yüksek riskli genotip, transfüzyon bağımlılığı, splenomegali yokluğu nedeniyle). 29% Hastada dalağı küçülttüğü, 32%'sinde de semptomları azalttığı gösterilmiştir. Genel olarak miyelosupresyon sık olup, 21 % hastada grade 3 nötropeni anemi trombositopeni görülmüştür. En sık tedavi gerektiren yan etkiler gastrointestinal yan etiklerdir. 17 hastada progresyon ya da yanıtızlık nedeniyle ilaç kesilmiştir. Kemik iliği takibi yapılan 7 hastanın 5 inde fibrozisin gerilediği görülmüştür. Ailesertible ilgili solid tümörlerin çalışmaları devam etmekte olup MF'de kullanıma girebilmesi için daha geniş faz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Pacritinib: Hem JAK 2 selektif inhibitörü hem de FLT3 inhibitörüdür. Faz I ve II çalışmalarında dalak boyutunu küçültücü etki ve hafif miyelosupresyon görülmesi üzerine 2017 de, toplam 327 hastanın 2:1 oranında pacritinib ve JAK2 inhibitör dışı en uygun tedavi verilmek üzere randomize edildiği faz III çalışma sonuçları açıklan-

mıştır. Buna göre 24. haftada dalak boyutunda 35%'den fazla azalma oranı pacritinib kolunda 42% iken en uygun tedavi kolunda bu oran 5% tir.(43) 1 yıl sonra Mascarenhas ve arkadaşlarının, pacritinib ile JAK2 inhibitörü içeren en uygun tedavi etkinliği karşılaştırıldığı çalışmasında toplam 311 hasta 400mg/gün ve 2x200 mg pacritinib ve en uygun tedavi (44 hastaya ruksolitinib) verilenler olmak üzere 3 kola randomize edilmiştir. (44) 25. Haftanın sonunda 308 hastada mevcut tedavi kesildiği, en uygun tedavi kolunun çoğunda kesilme sebebinin pacritinib koluna geçiş iken, yan etkilere bağlı kesilmelerin en sık pacritinib 1x400 mg kolunda olduğu, progresyona bağlı kesilmelerin ise en sık en uygun tedavi kolunda olduğu görülmüştür. 24. Hafta sonunda dalak boyutunda 35% azalma pacritinib kollarında 18% görülürken, en uygun tedavi kolunda 3% görülmüştür. Semptomlarda azalma pacritinib kolunda 25% iken, en uygun tedavi kolunda 14% oranında görülmüştür. Çalışmanın sonunda Pacritinib 2x2 00 mg kolu her iki primer sonlanım noktasına ulaşan tek kol olduğu, genel olarak iyi tolere edildiği görülmüştür. 2x200 mg kolunda daha az gastrointesitinal yan etkiler, daha az transfüzyon ihtiyacı, hemoglobinde daha fazla düzelme görülmüştür.

İtacitinib (INCB039110): JAK 2 inhibisyonun miyelosupresyona sebep olabileceği düşünüldüğünde selektif JAK 1 inhibitörü çalışmaları üzerine yoğunlaşmıştır. JAK 2 ye olduğundan 20 kat daha fazla JAK 1 için selektif inhibitör olan itacitinibin MF'deki etkinliğinin araştırıldığı 87 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar 2x100 mg, 2x200 mg, 1x600 mg olmak üzere 3 gruba dağıtılmış ve primer sonlanım noktası olarak 12. haftada total semptom skorunda 50% azalma, sekonder sonlanım noktası olarak da 24.haftada semptom skorunda azalma, 12. Ve 24. haftada dalak boyutunda en az 35% azalma olarak belirlenmiştir.(45) 12. Haftada 2x100 mg kolunda sadece 20% hastada primer sonlanım noktasına ulaşıldığından daha sonra bu dozdan devam edilmemiş. 2x200 mg ve 600 mg

kollarında ise sırasıyla 35.7% ve 32.3% primer sonlanım noktasına erişilmiştir. Genel olarak 32.3% hastada grade 3 anemi , 24.4% hastada grade 3/4 trombositopeni gelişmiştir. 26 hastada kanama olayı görülmüş olup, bunlardan 6 sı grade 3 tür. En sık non hematolojik yan etkiler yorgunluk ve bulantı olmuştur.

Sonuç olarak diğer JAK 2 inhibitörleri düşünüldüğünde itacitinibin çok daha az hastada dalak boyutunda 35% den fazla azalma sağladığı görülmüştür. Total semptom skorundaki düzelmeler fedratinib ve pacritinib ile benzer oranlardadır.(35, 46) Hematolojik yan etkiler genellikle grade 1/2 olup, bu da selektif JAK 2 inhibisyounun miyelosupresif etkiyi azalttığı yönündeki teoriyi desteklemektedir. Bu özelliği ile belki de ileride kombinasyon tedavilerinin güvenli bir bileşeni olacaktır.

Kombinasyon Tedavileri

Her ne kadar MF tedavisinde ruksolitinib önemli bir yer tutsa da JAK 2 allel yüküne etki etmeyişi, hastalığı tetikleyen kök hücre klonuna ve proliferasyonuna etki etmekten ziyade inflamasyonu baskılayarak etki göstermesi, dalak yanıt devamlılığının ortalama süresinin 3 yıl olması, genellikle 3-5 yıl içinde hastalığı progrese olması gibi nedenlerle halen küratif, ya da en azından progresyonsuz veya genel sağkalımı artırıcı çözüm arayışları üzerinde odaklanılmıştır. Bu nedenle ruksolitinib ile kombinasyon tedavileri planlanmıştır.

Ruxolitinib+Azacitidine: MF de miyeloproliferasyonun uyarılması ile sonuçlanan DNA metilasyon anormallikleri görülmesi üzerine ruksolitinibin yanına hipometile edici ajanlardan azasitidinin eklendiği kombinasyonlar araştırılmıştır. 46 hastalık faz 2 çalışmasında önce 3 ay sadece ruksolitinib, sonraki kurlerde azasitidin eklendiğinde 28 aylık median takip süresi sonunda hastaların 72%'sinde median 1.8 ay sürede International Working Group for

Miyelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) yanıt kriterlerine göre yanıt sağlandığı, hastaların $\frac{1}{4}$ ünde bu yanıt azasitidin eklendikten sonra elde edildiği gözlenmiştir. 24. Haftanın sonunda dalak boyutunda azalma, tek ajan ruksolitininin kullanıldığı COMFORT-I'de 42% iken bu oran azasitidin+ruksolitinin kombinasyonunda 50%'dir. 48. Haftanın sonunda dalaktaki ortalama palpabl küçülme oranı COMFORT-II de 56% iken azasitidin ile kombinasyonunda 75%'tir. Sadece 7% hastada anemi düzelmiş olup aksine 35% hastada tedavi ilişkili grade 3 ve üstü anemi gözlenmiştir. Asıl ilginç sonuç ise 24. ay sonunda hastaların 57% sinde kemik iliği fibrozisinde düzelme, JAK 2 allel yükü izlenebilen 16 hastanın 81%inde (3 hastada 50% den fazla olmak üzere) allel yükte azalma saptanmasıdır.(23) Sonuç olarak bu kombinasyon; anemi düzeltme de klinik iyileşme, ve daha da önemlisi JAK2 allel yükünü azaltma ve kemik iliği fibrozisini düzeltmesi bakımından dikkat çekici bir çalışma olmakla beraber daha uzun takip sürelerine ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ruksolitinin+ ESAs: COMFORT II çalışmasının posthoc analizinde 146 hastadan 13 hastanın ESAs ile ruksolitinin kombine kullandığı, bu 13 hastanın 10 unda ilk ESA dozundan 6 hafta önce anemi grade 3 iken, tedavinin 6. haftasında 7 hastada grade 2 ye gerilediği görülmüştür. 6 hastada tedavi öncesi eritrosit transfüzyon ihtiyacı mevcut iken 12 haftanın sonunda, aylık eritrosit transfüzyon ihtiyacı 1 hastada hiç değişmediği, 2 hastada azaldığı, 3 hastada arttığı görülmüştür. Splenomegaliyi düzeltmede ek bir katkı sağlamadığı, zira hastaların 91%'inde azasitidin tedavisi başlamadan önce sadece ruksolitinin ile dalakta küçülme olduğu saptanmıştır. Yan etki profili tüm COMFORT II çalışmasının genel sonuçları ile paralel olup bu da ruksolitininin ESAs ile kombinasyonunu yan etki sıklığını artırmadan anemi düzeltmeye katkısı olduğunu göstermektedir.(47)

Ruksolitinib+ histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü: Bir pan-histon deasetilaz inhibitörü olan panobinostatın erken faz çalışmalarındaki etkinliğinin görülmesi üzerine yapılan 22 hastalık faz II çalışmasında 6 kür sonunda IWG-MRT kriterlerine göre 36% hastada genel yanıt, 8 hastada dalak boyutunda 34% azalma saptanmıştır. Panobinostatın tek ajan olarak klinik ve ruksolitinible kombine olarak prelinik çalışmalardaki olumlu sonuçların görülmesi üzerine 15 hastada yapılan PRIME çalışmasında Ruksolitinib ile kombine edilmiş, (48) toplam 5 hastada 6 kür sonunda dalak boyutunda 35% den fazla azalma görülmüştür. 12 Hastada semptom skorunda düzelme olup bunlardan 3'ü ciddi düzelme olan hastalardır. Hastaların yarısında dozdan bağımsız olarak anemi görülmüştür. Panobinostatın tek ajan olarak kullanıldığı çalışma sonuçlarının aksine trombositopeni hiçbir hastada görülmemiştir. Ruksolitinible olan kombinasyonun bu olumlu ama güçlü olmayan etkisinin kemik iliği mikroçevresinin bu inhibitörlere adaptasyonu ile ilgili olduğu ve bu nedenle HDAC ve JAK 2 inhibisyonlarından 'kaçtığı' düşünüldüğünden halen HDAC ve anti mikroçevre ajanların kombinasyonu üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Ruksolitinib+ poly-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörü: JAK2 mutant miyeloproliferatif neoplastik hücrelerde DNA çift sarmal kırıklarının olduğu, ve ruksolitinibin bu kırıkların onarımını bozarak MPN hücrelerinin yaşam sürelerini azalttığı bilindiğinden, asıl hedefi bu kırıklar olan poly-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörlerinin etkinliğini artırmak için olaparibin kombinasyonu ile hücre kültürleri üzerinde çalışılmış ve gerçekten de sinerjik etki ile MPN hücrelerinin eliminasyonunu hızlandırdıkları görülmüştür.(49) İleri klinik araştırma sonuçları heyecanla beklenmektedir.

Ruksolitinib+ Bromodomain ve extra-terminal (BET) İnhibitör: MF'de kemik iliğinde kronik bir inflamasyon olduğu bilinmekte olup, NfKB sinyal yolağı bu

inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Nf KB inhibitörlerinin (Bromodomain and extra-terminal (BET) İnhibitörü), Bromodomain containing 4 (BRD4) proteini ile olan Nf K β aktivasyonunu inhibe ederek inflamasyonu azalttığı bilinmektedir BET ile Ruksolitinib kombinasyonlarının farelerde retiküler fibrozisi geriletmediği, inflamatuvar sinyali azalttığı, JAK inhibitörlerine direnci geciktirdiği ve hastalık yükünü azalttığı bildirilmiştir.(50, 51) Bu kombinasyonun MF'li hastalardaki etkilerinin iler faz çalışmaları sonuçları beklenmektedir.

Ruksolitinib ve danazol: Ruksolitinibin sitopenileri düzeltmektense splenomegali ve semptomları düzelttiği, buna karşılık androjenlerin ise sitopenilerde etkili olduğu bilindiğinden 2 ajanın kombinasyonu merak uyandırmıştır. Bununla ilgili faz 2 çalışmasında ruksolitinib ve danazol kombinasyonunu 14 hastada 64.2% oranında SD, 21.4% hastada CI, 7.1% hastada PR, 7.1% hastada PD saptanmıştır. Daha önce JAK 2 inhibitörü almamış olanların 80%'inde tedavi ile hemogloblin stabil ya da artmış iken, bu oran daha önce JAK 2 inhibitörü almış olanlarda 55% tir. (52) Her ne kadar IWG-MRT kriterlerine göre hematolojik iyileşme sağlamamış olsa da en azından hematolojik stabilite elde edilmiş olması ile bazı klinik durumlarda bu kombinasyon tedavi seçenekleri arasında yer alabilmektedir.

Ruksolitinib, danazol, prednisone, thalidomide: Danazol ve thalidomid+prednizolonun ayrı ayrı sitopenileri düzeltmedeki olumlu etkileri bilindiğinden 3'lü kombinasyonu ile thalidomid+prednizolonun karşılaştırmalı etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada aneminin thalidomid+prednizolon grubunda 46%, danazol+thalidomid+prednizolon grubunda 71% olduğu, median yanıt süresinin danazol eklene grupta eklenmeyen gruba göre daha fazla olduğu (30 vs 11 ay), bu kombinasyona danazol monoterapisinden daha kısa sürede yanıt alındığı görülmüştür. (53) Bu çalışmanın yanında herbirinin tek ajan ya da kom-

binasyonlarının MF tedavisinde yer aldığı bilinen danazol, thalidomid ruksolitinin ve prednizolonun 4 lü kombinasyonunu incelendiği 7 hastalık pilot çalışmada, önce 3 hastaya sadece ruksolitinin verilmiş, anemi ve trombositopeni gelişince danazol, thalidomid ve prednizolon eklenmiş ve eklendiğinde sitopenilerin düzeldiği görülmüştür. Diğer 4 hastaya ise en başından 4 lü kombinasyon tedavisi verilmiş, ve hiç sitopeni gözlenmemiştir. Tüm hastalarda bazal hemoglobin ve trombosit değerlerine göre yükselme saptanmıştır. (54) Tüm bu sonuçlar; ruksolitinin miyelosupresif etkilerini düzeltmede danazol, prednisone, thalidomide eklenmesinin başarılı olduğunu gösteren umut verici ancak daha geniş hasta katılımlı ve randomize çalışmalarla desteklenmesi gereken verilerdir.

Tablo 1

| PRİMER MF | PRİMER MF (prefibrotik) |
|--|--|
| Major kriterler | Major kriterler |
| <ul style="list-style-type: none"> Megakaryositlerde değişiklikler (atipi/proliferasyon) ile birlikte grade ≥ 2 retikülin /kollajen fibrozis | <ul style="list-style-type: none"> Megakaryositlerde değişiklikler (atipi/proliferasyon) ile birlikte grade ≤ 1 retikülin / kollajen fibrozis |
| <ul style="list-style-type: none"> JAK 2, CALR ya da MPL mutasyon ya da başka klonal markırların varlığı, reaktif kemik iliği fibrozisine ait bulguların olmayışı | <ul style="list-style-type: none"> JAK 2, CALR ya da MPL mutasyon ya da başka klonal markırların varlığı, reaktif kemik iliği fibrozisine ait bulguların olmayışı |
| <ul style="list-style-type: none"> Diğer MPN'lerin WHO tanı kriterlerini karşılamaması | <ul style="list-style-type: none"> Diğer MPN'lerin WHO tanı kriterlerini karşılamaması |
| Minör kriterler | Minör kriterler |
| <ul style="list-style-type: none"> Başka nedenlerle açıklanamayan anemi | <ul style="list-style-type: none"> Başka nedenlerle açıklanamayan anemi |
| <ul style="list-style-type: none"> Lökositoz | <ul style="list-style-type: none"> lökositoz |
| <ul style="list-style-type: none"> LDH artışı | <ul style="list-style-type: none"> LDH artışı |
| <ul style="list-style-type: none"> Splenomegali | <ul style="list-style-type: none"> Splenomegali |
| <ul style="list-style-type: none"> Lökoeritroblastik kan tablosu | |

Tablo 2

| | |
|---|--|
| Postpolisitemia vera miyelofibrozis (post-PV MF) | Postesansiyel trombositemi miyelofibrozis (post-ET MF) |
| Tanı için gerekli | Tanı için gerekli |
| 1. Daha önce WHO tan kriterlerine göre PV tanısı olması | 1. Daha önce WHO tan kriterlerine göre ET tanısı olması |
| 2. Kemik iliği fibrozisi grade ≥ 2 | 2. Kemik iliği fibrozisi grade ≥ 2 |
| Ek kriterler (≥ 2 tanesini karşılamalı) | Ek kriterler (≥ 2 tanesini karşılamalı) |
| 1. Anemi/ flebotomi ihtiyacının ortadan kalkması | 1. Anemi /Önceki hemoglobün değeri $\geq 2g/dL$ azalması |
| 2. Splenomegalinin ilerlemesi | 2. Splenomegalinin ilerlemesi |
| 3. Konstitusyonel semptomların ilerlemesi | 3. Konstitusyonel semptomların ilerlemesi |
| | 4. LDH artışı |

KAYNAKÇA

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018;93(12):1551-60.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):018-0054.
3. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med.* 2018;33(4):679-90.
4. Lavi N, Rowe JM, Zuckerman T. Allogeneic stem-cell transplantation for myelofibrosis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(6):475-80.
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):017-0417.
6. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9):787-98.
7. Tefferi A. <https://www.mpnconnect.com/miyelofibrosis-diagnosis.aspx>. 2018 [cited; Available from:]
8. Palandri F, Sabattini E, Maffioli M. Treating early-stage myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2019;98(2):241-53.
9. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013;122(8):1395-8.

10. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126-33.
11. <https://www.hematology.org/Thehematologist/Features/9427.aspx>. [cited; Available from:
12. Kroger N, Holler E, Kobbe G, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114(26):5264-70.
13. Robin M, Zine M, Chevret S, Meignin V, Munoz-Bongrand N, Moatti H, et al. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(6):958-64.
14. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.306.306>. [cited; Available from:
15. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):432-40.
16. Shahnaz Syed Abd Kadir S, Christopeit M, Wulf G, Wagner E, Bornhauser M, Schroeder T, et al. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2018;101(3):305-17.
17. Lofvenberg E, Wahlin A, Roos G, Ost A. Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea. *Eur J Haematol*. 1990;44(1):33-8.

18. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010;89(12):1233-7.
19. Tefferi A, Silverstein MN, Li CY. 2-Chlorodeoxyadenosine treatment after splenectomy in patients who have myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 1997;99(2):352-7.
20. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol.* 2005;74(2):117-20.
21. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory JL, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol.* 2013;162(6):783-91.
22. Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, Jabbour E, Borthakur G, Cortes JE, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. *Leuk Res.* 2015;39(9):950-6.
23. Masarova L, Verstovsek S, Hidalgo-Lopez JE, Pemmaraju N, Bose P, Estrov Z, et al. A phase 2 study of ruxolitinib in combination with azacitidine in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2018;132(16):1664-74.
24. Rampal RK, Mascarenhas JO, Kosiorek HE, Price L, Berenzon D, Hexner E, et al. Safety and efficacy of combined ruxolitinib and decitabine in accelerated and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv.* 2018;2(24):3572-80.
25. Andriani A, Elli E, Trape G, Villiva N, Fianchi L, Di Veroli A, et al. Treatment of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in accelerated/blastic

- phase with azacytidine. Clinical results and identification of prognostic factors. *Hematol Oncol.* 2019;37(3):291-5.
26. Al-Ali HK, Vannucchi AM. Managing patients with myelofibrosis and low platelet counts. *Ann Hematol.* 2017;96(4):537-48.
 27. Hernandez-Boluda JC, Martinez-Trillos A, Garcia-Gutierrez V, Ferrer-Marin F, Xicoy B, Alvarez-Larran A, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(1):120-4.
 28. Barraco D, Maffioli M, Passamonti F. Standard care and investigational drugs in the treatment of myelofibrosis. *Drugs Context.* 2019;8(212603).
 29. Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Correa JG, Pereira A. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol.* 2015;94(11):1791-6.
 30. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2006;134(2):184-6.
 31. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level: *Eur J Haematol.* 2009 Aug;83(2):154-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01266.x. Epub 2009 Apr 10.
 32. Harrison C, Vannucchi AM. Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 2012;3(6):341-54.
 33. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, Garg M, Chacko J, Farquharson M, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol.* 2015;170(1):29-39.

34. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(12):1188-91.
35. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):643-51.
36. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2017;4(7):e317-e24.
37. Harrison CN. Case Series of Potential Wernicke's Encephalopathy in Patients Treated with Fedratinib. *Blood.* 2017 Dec 7, 2017.
38. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naive Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3844-50.
39. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(2):e73-e81.
40. Tefferi A, Barraco D, Lasho TL, Shah S, Begna KH, Al-Kali A, et al. Momelotinib therapy for myelofibrosis: a 7-year follow-up. *Blood Cancer J.* 2018;8(3):018-0067.
41. Verstovsek S, Talpaz M, Ritchie E, Wadleigh M, Odenike O, Jamieson C, et al. A phase I, open-label, dose-escalation, multicenter study of the JAK2 inhibitor NS-018 in patients with myelofibrosis. *Leukemia.* 2017;31(2):393-402.

42. Gangat N, Marinaccio C, Swords R, Watts JM, Gurbuxani S, Rademaker A, et al. Aurora Kinase A Inhibition Provides Clinical Benefit, Normalizes Megakaryocytes, and Reduces Bone Marrow Fibrosis in Patients with Myelofibrosis: A Phase I Trial. *Clin Cancer Res.* 2019;25(16):4898-906.
43. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, Egyed M, Szoke A, Suvorov A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(5):e225-e36.
44. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):652-9.
45. Mascarenhas JO, Talpaz M, Gupta V, Foltz LM, Savona MR, Paquette R, et al. Primary analysis of a phase II open-label trial of INCB039110, a selective JAK1 inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Haematologica.* 2017;102(2):327-35.
46. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba7006. [cited; Available from:
47. McMullin MF, Harrison CN, Niederwieser D, Demuynck H, Jakel N, Gopalakrishna P, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents with ruxolitinib in patients with myelofibrosis in COMFORT-II: an open-label, phase 3 study assessing efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in the treatment of myelofibrosis. *Exp Hematol Oncol.* 2015;4(26):015-0021.
48. Mascarenhas J, Marcellino BK, Lu M, Kremyanskaya M, Fabris F, Sandy L, et al. A phase I study of panobinostat and ruxolitinib in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post--polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (post--PV/ET MF). *Leuk Res.* 2019;88(106272):106272.
49. Nieborowska-Skorska M, Maifrede S, Dasgupta Y, Sullivan K, Flis S, Le BV, et al. Ruxolitinib-induced

- defects in DNA repair cause sensitivity to PARP inhibitors in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;130(26):2848-59.
50. Sashida G, Wang C, Tomioka T, Oshima M, Aoyama K, Kanai A, et al. The loss of Ezh2 drives the pathogenesis of myelofibrosis and sensitizes tumor-initiating cells to bromodomain inhibition. *J Exp Med*. 2016;213(8):1459-77.
 51. Kleppe M, Koche R, Zou L, van Galen P, Hill CE, Dong L, et al. Dual Targeting of Oncogenic Activation and Inflammatory Signaling Increases Therapeutic Efficacy in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Cell*. 2018;33(4):785-7.
 52. Gowin K, Kosiorek H, Dueck A, Mascarenhas J, Hoffman R, Reeder C, et al. Multicenter phase 2 study of combination therapy with ruxolitinib and danazol in patients with myelofibrosis. *Leuk Res*. 2017;60:31-5.
 53. Luo X, Xu Z, Li B, Qin T, Zhang P, Zhang H, et al. Thalidomide plus prednisone with or without danazol therapy in myelofibrosis: a retrospective analysis of incidence and durability of anemia response. *Blood Cancer J*. 2018;8(1):017-0029.
 54. Xu ZF, Qin TJ, Zhang HL, Fang LW, Pan LJ, Hu NB, et al. [Ruxolitinib combined with prednisone, thalidomide and danazol for treatment of myelofibrosis: a pilot study]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019;40(1):24-8.



Bölüm 17

PİLONİDAL SİNÜS

Aylin Hande GÖKÇE'

Pilonidal kelimesi Latince saç,kıl anlamına gelen “pilos” ile yuva anlamına gelen “nidus” kelimelerinin birleşmesinden meydana gelmektedir(1). Pilonidal hastalıkta içinde kıl bulunan bir kist veya sinüs mevcuttur. Konjenital kökenli olabileceği gibi daha çok edinsel olduğu düşünülmektedir(2).

Pilonidal sinüs sakrokoksigeal bölgede görülen infeksiyöz bir hastalıktır. Deriye açılan sinüs ağzından başlayıp subkutan dokuda kranial yönde ilerleyen kanala primer kanal denir. Kıllar pilonidal sinüsün karakteristik bir özelliğidir ve sinüs içinde gevşek olarak yerleşmiştir(3). Pilonidal hastalıklar pubertede başlar. Natal kleftteki pilosebace glandlara seks hormonları etki etmeye başladığı zaman ortaya çıkar. Kıl folikülü infekte olur, folikülit veya apse oluşur. Yürürken, otururken gluteus maksimus kaslarının hareketi ile kıllar derine gömülür. Etiyolojide daha önce tanımlanmış konjenital teorileri;

1. İnklüzyon dermoid teorisi
2. İraksiyon dermoid teorisi
3. Preen gland teorisi
4. Medüller kanal artık teorisi

Klinik

Pilonidal sinüs genellikle puberte ile başlar. En sık kuyruk sokumunda akıntı şikayetiyle polikliniğe başvururlar. İlk semptomlar genellikle 20-25 yaşlarında ortaya çıkmaktadır ve çoğunlukla erkeklerde görülmektedir. Erkek/kadın oranı 3/1'dir. Pilonidal sinüs hastalığı olan kişilerin yaklaşık %40-50'si ilk olarak pilonidal apse ile başvururlar (4). Tanısı genellikle fizik muayeneye konur. Hastanın anamnezi tanıda çok yardımcıdır. Bazen sadece kuyruk sokumunda sinüsle polikliniğe başvurulabilirdiği gibi, akıntılı sinüs ve ağrılı şişliklerde başvururlar. Akut dönemde en sık ağrılı, endüre, şiş bir sinüs, kronik dönem-

de ise intergluteral bölgede anüsün yaklaşık 4-5cm üstündeki sinüsle tanı konulabilir (Resim 1).



Resim 1: Pilonidal sinüsün görünümü

Bu sinüs bazen anüse daha yakın, bazen daha uzak olabildiği gibi bazen orta hatta bazende orta hattın lateralinde de saptanabilir. Dikkatli bir incelemede orta hatta bazende orta hattın lateralinde hastalığın esas kaynağı olan delikler hemen her zaman görülebilir (5,6). Ayırıcı tanıda cilt fronkülü, anal fistül hidradenitis suppurativa, spesifik granülomlar (sifiliz gibi) akla gelmelidir. Bu durumlarda görüntüleme tetkiklerinden ultrasonografiye ve/veya manyetik rezonansa başvurmak gerekebilir.(7)

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa kutanöz apokrin glandlarının bir infeksiyonudur. İnfeksiyon, kompleks anal fistül hastalığını taklit edebilmektedir; fakat, anal kanal içinde apokrin glandlar olmadığı için bu hastalık anal sınırdan sonlanmaktadır. Tedavi, akut apsenin drenajı ve dokuların debridmanını içermektedir.

Pilonidal apseler

Enfekte epitelial sinüs genellikle orta hatta oluşmasına rağmen, apseler genellikle lateralde veya koksiksın üstünde yer alır. (Resim 2)



Resim 2: Pilonidal sinüs apsesi

Tüm girişler orta hat insizyonundan kaçınılarak yapılmaktadır (8). Pilonidal sinüs hastalığı ile malignite gelişimi arasındaki ilişki tartışılmalıdır. Uzun izlemlerde pilonidal sinüsün olduğu yerde squamöz karsinom, bazal hücreli karsinom, dev kondiloma akuminata gelişebildiği saptanmıştır(9). Pilonidal sinüs absesinde tedavi, apse üzerinden insizyon ve drenajdır.

Pilonidal sinüs hastalığında tedavi

-Küretaj: Eğer sinüs küçük ise ve enfekte değilse kıllar kürete edilebilir.

-Fenol enjeksiyonu: Tercihen küçük bir insizyonla nidus çıkartıldıktan sonra sıvı veya katı fenol uygulanılır.

-Eksizyon: pilonidal sinüs eksize edildikten sonra primer olarak sütüre edilebildiği gibi flepte çevrilebilir.

1- Primer eksizyon

Sinüs ağzından 1 cm mesafede, onu çevreleyecek şekilde oval bir kesi yapılır. Subkutan doku aşağıdaki fasyaya kadar eksize edilir. Bu fasyayı insize etmemek için büyük bir özen gösterilmelidir, çünkü derin dokulara enfeksiyonun yayılmasını önleyen tek oluşum budur. Tüm sinüs traktı eksize ettikten sonra ciltaltı yağ dokusu fasya ile birleştiği yerden kesilir. Pilonidal sinüs eksize edildikten sonra bu loj sekonder iyileşmeyede bırakılabilir, primer olarak suture veya nüks riski daha az olan flep çevirmeylede kapatılabilir.

2- Eksizyon ve Z plasti

Z plastinin avantajı primer onarımda olabilen natal kırışıklığı önler ve intergluteal sulkusun orta hattan uzaklaşmasını sağlar. Kalçadaki yumuşak dokunun emici etkisini önler ve böylece kalçada bitişik bölgelerin sürtünmesini önler (10).

3- Modifiye Flep (Karyadakis Flep)

Karydekis sinüslerin etrafından presakral fasyaya kadar inen semilateral bir insizyon yaptı. Mobilize edilen parça karşı yöne taşınır. Böylece flep karşı yönün kapanmasını sağlar. Loja negatif basınçlı dren yerleştirilir. Bu teknikle orta hat laterale kaydırılmış olur (11).

4-Limberg Flep

Pilonidal sinüs ağızlarını içine alacak şekilde eşkenar dörtgen şeklinde eksizyon yapılır. Daha sonra genellikle sağ gluteustan flep çevrilerek loja negatif basınçlı dren konularak suture edilir.

5- Duformental Flep

Prensip olarak limberg flepe çok benzer. Hazırlanan flep limberg flepe göre daha dar açılı olarak hazırlanır.

Nüks Hastalık

Pilonidal sinüsün iyileşmesi için gereken süre yapılan ameliyatın cinsine ve hastalığın büyüklüğüne bağlıdır. Rekürrens hızı değişik serilerde % 3-35 oranı arasında değişiklik göstermektedir (8,11).

Pilonidal sinüs ve karsinom

Kronik pilonidal sinüslerde karsinom gelişmesi çok nadirdir. Saptanan karsinomların çoğu squamöz tiptedir. Pilonidal sinüs karsinomunun sebebi genellikle skarlar, cilt ülserleri ve kronik fistüller gibi diğer kronik yaralarda gelişen karsinomlarla aynı olduğu düşünölmektedir (9).

KAYNAKÇA

1. Al,hassen H.Kh,Francis JM, Neglen P: Primary closure or secondary granulation after excission of pilonidal sinüs. Acta Chir Scand. 156:695,1990
2. Silva JH. Pilonidal cyst:cause and treatment . dis colon rectum 2000;43:1146-1156
3. Allen –mersh: pilonidal sinüs: finding the right track fortreatment, Brj surg.77:123,1990
4. Jones DJ:pilonidal sinüs. Br J sur. 305:410,1992 karyadakis GE: easy and succesful treatment of pilonidal sinüs after explanation of its causative process. Aust N Z J surg. 62:385,1992
5. Buie LA: jeep disease (pilonidal disease of mechanized warfare). South Med J 37:103-109,1944
6. Culp CE: pilonidal disease and its treatment. Surg. Clin North am 47:1007-1014,1967
7. Bissett IP isbister WH: the management of patients with pilonidal disease –a comparative study. Aust N Z J surg 57:939-942,1987
8. Allen-Mersh TG: pilonidal sinüs: finding the right track for treatment. Br J surg. 77:123-132,1990
9. Surrell JA. Pilonidal disease. Surg clin Noth Am. 74(6):1309,1994.
10. Tounabakis G: treatment of pilonidal sinüs disease with the Z-plasty procedure (modified). Am Surg 52:611-612,1986
11. Karydakis GE easy and succesfull treatment of pilonidal sinüs after explanation of its causative process. Aust N Z J surg 62:385-389,1992
12. Davis KA, Mock CN, versaci A,Lentrichia P: malignant degeneration of pilonidal cysts. Am surg. 60:200-204,1994.



Bölüm 18

OVER KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİNİN YERİ

Hülya AYIK AYDIN¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, hulya_ayik@hotmail.com

Over kanseri olan hastaların çoğunun evre III veya IV hastalığı olmasına rağmen, son 4 yılda cerrahi ve medikal tedavilerdeki ilerlemeler, over kanseri tanısı alan kadınlar için 5 yıllık ve genel sağkalımı (GS) önemli ölçüde iyileştirmiştir (1). Bununla birlikte, over kanseri halen yüksek gelir düzeyli ülkelerde kansere bağlı ölümlerden sorumlüde gelen jinekolojik malignite nedenidir (2). Ayrıca, yalnızca GS'yi değil, aynı zamanda hastalıklarlemez-sağkalım (HİS) ve yaşamkalitesini de (YŞK) iyileştirmek için çok çaba harcanmalıdır.

Tom Griffiths 1975'te önemli makalesini yayınladığından beri, primer sitoredüktif cerrahi (PSC) ilerlemişepitelyal over kanseri olan hastaların standart tedavisi olarak kabul edilmiştir (3). İlk defa, "optimal sitoredüksiyon" olarak adlandırdığı ve 1,5 cm'den daha büyük bireysel rezidüel tümör nodülüne sahip olmayandemek istediğihastaların sağkalımavantajını belirlemiştir. Platin bazlıkemoterapiyi takiben primer sitoredüktif cerrahi, ileri epitelyal over karsinomuolan hastalar için standart tedaviyi temsil eder (4). Çok sayıda çalışma cerrahi sitoredüksiyonprosedürünün makroskopikkanser kitlesini ne kadar etkili biçimde ortadan kaldırırısauzun süreli sağkalımı başarmanın o kadar çok ihtimal dahilinde olacağını göstermiştir.

Griffiths, diğer birçok yazar tarafından da doğrulandığı gibisağkalımın rezidüel hastalığa bağlı olduğunu göstermiştir. Her ne kadar bu veriler esasen retrospektif analizlerden elde edilmiş olsa da, daha kapsamlı sitoredüktif cerrahi ile tutarlı biçimde hasta sonlanımlarınıiyileştirdiği gözlenmişve birincil cerrahi amacınameliyat sonrası makroskopik olarak görülebilen tümörün ortadan kaldırılması olduğusaptanmıştır.Tam bir rezeksiyon elde etmek için sitoredüktif cerrahi, salpengo-ooforektomi, histerek-tomi ve omentektomide kullanılsa da, ileri evre over kanseri olan hastalarda, bağırsak cerrahisi ve üst karın bölgesi cerrahisiyle ile sistematik pelvik ve paraaortiklenfadenektomi gibi ek cerrahi prosedürlerde de uygulanabilir (5).

Sitoredüksiyonun hastanın sağkalımı üzerindeki etkisinin, yalnızca omentum ve overleri etkileyen kolayca rezeke edilebilir bir hastalık ile tam bir sitoredüksiyonun gerçekleşip gerçekleşmediğine veya periton diyaframı, rektosigmoid kolon veya paraaortik lenf düğümlerini içeren daha kapsamlı bir ameliyat gerektirip gerektirmediğine göre değerlendirileceği gösterilmiştir (6, 7). Ayrıca, çağdaş çalışmalar, tümörün derecesine histolojisi gibi potansiyel olarak olumsuz biyolojik faktörlerin etkisinin sitoredüktif cerrahi ile aşılabileceğini göstermiştir (7). Ameliyat sonrası rezidüel hastalık (hangi sistemik tedavinin seçildiğinin dışında) tedavi eden hekimin etkileyebileceği tek prognostik faktördür.

Özellikle hastalar kalp hastalığı, pulmoner bozukluk nedeniyle primer cerrahi için uygun aday değillerse veya üst karın bölgesi veya göğüste hastalığın derecesi ilk ameliyatta optimal bir sitoredüksiyona izin vermeyeceksene adjuvan kemoterapi (NAKT) klasik tedaviye alternatif olabilir. Şimdiye kadar over karsinomu hastalarında NAKT yalnızca birkaç çalışmada tanımlanmış olup bizim bildiğimiz kadarıyla, konvansiyonel tedaviye kıyasla avantajlı olduğuna ilişkin henüz kesin bir kanıt yoktur (8, 9).

Vergote ve ark. 2010 yılında yayınladıkları ilk randomize çalışmada (EORTC - European Organization for the Research and Treatment of Cancer: Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavisi Avrupa Örgütü - NCIC - National Cancer Institute of Canada - EORTC 55971 trial: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü - EORTC 55971 çalışması) toplam 718 FIGO evre IIIc-IV over karsinomu, Fallop tüpü veya primer periton kanserleri olan hastada NAKT ile PSC ve ardından interval sitoredüktif cerrahi (İSC) karşılaştırmışlardır (10). Çalışma, PSC ve NAKT-İSC hastalarının sırasıyla %41.6 ve %80.6'sında rezidüel tümörün 1 cm'den küçük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, NAKT-İSC grubu daha düşük bir toksisite profili sunsa bile, sonuçlar eşdeğer sağkalım oranları göstermiştir.

Gerçektenpostoperatifenfeksiyonlar, venöz komplikasyonlar, fistül, kanama ve postoperatifmortalite PSC grubunda daha yüksek olma eğilimindeydi. PSC’de medyan GS ve HİS sırasıyla 29 ve 12 ay iken, NAKT-İSC grubunda sırasıyla 30 ve 12 ay idi. Tüm makroskopik hastalığın kür oranı(PSC veya NAKT-İSC’de) GS’yi öngörmede en güçlü bağımsız değişkendi. Yazarlar, evre IIIC veya IV over kanseri olan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak NAKT-İSC’ninHİS ve ardından uygulanan kemoterapiyegöre daha az değerliolmadığı sonucuna varmıştır. İki bin on beş yılında Birleşik Krallık ve Yeni Zelanda’da 87 hastanede PSC’yi NAKT-İSC ile karşılaştıran ikinci kontrollü randomize çalışma (CHORUS çalışması) yapılmıştır(11). Ortanca GS ve HİS iki grupta benzerdi (sırasıyla PSC’de 22.6 ve 10.7 ay ve NAKT-İSC’de 24.1 ve 12 ay). Bu tespit, CHORUS çalışmasında bulunan bulguların Vergote ve ark. tarafından bildirilenlerle uyumlu olduğunu düşündürmüştür(10). Bununla birlikte, CHORUS çalışmasındabildirilenortanca GS beklenenden daha düşüktü (22-24 ay). Bu durumCHORUS çalışmasına katılan hasta popülasyonunun daha yaşlı olduğu ve diğer çalışmalarda tipik olarak bildirilenden daha kötü bir hasta seçiminemesahip olduğu gerçeğiyle açıklanabilir. CHORUS çalışmasının sınırlamaları, EORTC 55971 çalışmasının sınırlamalarına benzer şekilde ve büyük ölçüde düşük optimal storedüksiyon oranlarına sahip standardıdüşükcerrahi prosedürler olasılığına ve ağır tümör yükü olan hastalara yönelik bir seçim yanlılığına dayanmaktadır. Hem EORTC 55971 hem de CHORUS çalışmalarında hasta seçimi ve cerrahi rezeksiyon kısıtlamaları göz önüne alındığında, PSC’nin NAKT ‘ye kıyaslaGS ve HİS üzerindeki etkisine ilişkin tartışmalardevam etmektedir.

Jinekolojik Onkoloji Derneği (SGO)(the Society of Gynecologic Oncology) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (the American Society of Clinical Oncology) (ASCO) tarafından hazırlanan kılavuz ilkeler, primersi-

toredüktif cerrahiye karşı dört adet randomize neoadjuvan kemoterapi denemesine dayanmaktadır (10-13). Cerrahi bir kategori içerisinde, rezidüel hastalık durumunun genel sağkalımı öngördüğü, ancak budurumun farklı tedavi yaklaşımlarını karşılaştırırken bir temsili son nokta olarak kullanılmadığı görülmektedir. Bunun nedeni neoadjuvan kemoterapi alan kadınlar için rezidüel hastalığın kapsamının hem kemoterapi hem de cerrahi işlem tamamlandıktan sonra değerlendirilmesinin ancak primer sitoredüktif cerrahi geçiren kadınlar için rezidüel hastalığın kapsamının cerrahi sonrasında ancak kemoterapiden önce ölçülmesidir. Dört çalışmada primer redüktif cerrahikolunda hiçbir rezidüel hastalık gözlenmemiş olma oranları %12 ile %46 arasında değişmiştir (10-13). Sağkalım oranlarını yayınlayan iki çalışmada, rezidüel hastalık görülme olasılıkları %17 ve %19 ve genel (medyan) sağkalımlar sırasıyla 23 ay ve 29 aydı (10,11). İlgili çalışmalarda (Kaplan-Meier eğrilerinin görsel incelemesine dayanarak) sağkalım oranları sekiz yılda yaklaşık %8 (CHORUS çalışması) (10) ve on yılda %8 (EORTC çalışması) (11) idi. Dört çalışmanın hepsinde, 3. veya 4. derece postoperatif advers olaylar (örneğin, kanama, enfeksiyon, venöz tromboembolizm) primer cerrahi grubunda (hastaların %15.6 ila %52.7'si) primer kemoterapi grubuna göre (hastaların %4,6 ila %14'ü) daha yaygındı (10-13). Postoperatif mortalite (ameliyattan sonraki 28 gün içinde) primer cerrahi hastalarında (%2.5 - %6) primer kemoterapi hastalarına göre (%0 - %0.7) daha yaygındı.

Wright ve ark. 2017 yılında, ileri evre over kanseri olan kadınlar için neoadjuvan kemoterapinin kullanımını destekleyen SGO ve ASCO kılavuzlarını gözden geçirmiştir (14). SGO ve ASCO kılavuzları, a) 1 cm veya daha küçük rezidüel hastalığa sahip ve cerrahi sitoredüksiyondan yarar sağlanma 'olasılığı düşük' olan kadınların neoadjuvan kemoterapi alması gerektiğini, b) 'potansiyel olarak rezeke edilebilir hastalığı olan kadınların neoadjuvan kemoterapi veya primer sitoredüktif cerrahi uygulanabileceğini c) 1 cm ye kadar rezidüel tümörü olup 'sitoredük-

siyon sağlanma olasılığı yüksek ‘olan kadınların primer sitoredüktif cerrahi geçirmelerigerektiğini belirtmektedir. . Buradaki gri bölge oldukça geniştir: “potansiyel olarak” ve “yüksek olasılık” birbirini dışlamaz ve bu belirsizlik, cerraha kişisel tercihlerine dayanan yaklaşımlarını seçme konusunda bir miktar yol gösterir.

Üç meta-analiz ileri evre over kanserinde primer tedaviyi ele almıştır. Özellikle sağkalım sonuçlarını ilk inceleyenlerden Bristow ve Chi, 1989 ve 2005 yılları arasında yayınlanan ve evre III ve IV hastalığı olan 835 hastayı temsil eden 22 makaleyi analiz etmiştir (15). Bu meta-analizde, yazarlar ortanca GS’nin 24.5 ay olduğunu ve preoperatif kemoterapideki her artışla birlikte ortanca sağkalımın azaldığını bulmuşlardır. Bristow ve Chive ark. meta-analizlerine dayanarak, NAKT’ninPDS’ye kıyasla daha düşük bir GS ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (15).Kang ve Nam tarafından yapılan bir başka meta-analiz, NAKT’nin gerçekte optimum sitoredüksiyon oranlarını arttırıp arttırmadığını belirlemek için 1989 ila 2008 arasında yapılan 21 çalışmayı değerlendirmiştir (16). Bu yayında, yazarlar NAKT’in optimal sitoredüksiyonoranlarını iyileştirdiği ve NAKT kürlerinininsayısının sağkalımı etkilemediği sonucuna varmıştır. Dai-yuan ve ark. daha yeni bir meta-analize PSC alan hastalar ile NAKT alan hastalar arasında ortancaGS veya HİS arasındafark bula-mayan 2 randomize kontrollü çalışmayı dahil etmiştir(17).

Diğerleri arasında, Chi ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çalışmalarda “primer sitoredüksiyoncerrahisi’ kolundaki sağkalımoranlarının şaşırtıcı derecede düşük olduğu” belirtilmiştir (18). Cerrahların çoğu için primer sitoredüksiyon yapılan çalışmadaki sağkalım oranları aslında kendi hastaları ile elde etmeyi umduklarından çok daha düşüktü ve kabul edilemez derecede düşük sağkalım oranlarını öngören tedavilere dayanan önerilere göre doktorların yönlendirilmesi uygun değildir. Ayrıca, kılavuzların yazarları çok daha iyi sağkalım oranları gös-

teren randomize olmayan gözlemsel çalışmalardan gelen bilgileri meta-analize almamışlardır(19-21). Rosen ve ark. neoadjuvan kemoterapi almaları için seçilen ve Üniversite Sağlık Ağında (UniversityHealth Network) tedavi gören kadınların yedi yıllık sağkalım oranlarının primer sitoredüktif cerrahiyi seçen kadınlar için % 41, buna karşın ($p < 0.0001$) (20), primer sitoredüktif cerrahisiz olan rezidüel hastalığı olmayan kadınlar için %74, 1 ila 9 mm rezidüel hastalığı olan kadınlar için %26 olduğunu saptamıştır(20). Bu kohortun izlem çalışmasında, neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastaların on yıllık sağkalımları primer sitoredüksiyon cerrahisi ile tedavi edilen hastalar için %40'a kıyasla yaklaşık %3'e düşmüştür (19). İki grup arasında tümör evresi açısından hiçbir fark yoktu ve sadece tanı yaşı ve prognostik faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra oluşanküçük bir fark, neoadjuvan kemoterapiyle ilişkili tehlike oranını çok az etkilemişti. Meyer ve ark. Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafından belirlenen altı kanser merkezinde tedavi gören kadınlarda neoadjuvan kemoterapinin primer redüksiyon cerrahisine karşı etkinliği incelemiştir(21). Eşleştirilmiş bir analizde, neoadjuvan kemoterapi almak için seçilenlerde genel ölüm oranı, primer redüksiyon cerrahisi için seçilenlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (HR = 1.40; %95 CI = 1.11-1.77). Postoperatif rezidüel tümörül cm veya daha az olan hastalar arasında, ortancageneral sağkalım, primer redüksiyon cerrahisi için 45 ay iken, neoadjuvan kemoterapi için 28 aydı. Bir duyarlılık analizinde, sonuçların iki grup arasındaki hastalık yükündeki nispeten büyük farklılıklara karşı değişmediği gösterilmiştir.

İleri evre over kanseri olan kadınlar arasında primer sitoredüksiyon cerrahisiz olan rezidüel hastalığı bulunmayan ve ardından intraperitoneal kemoterapi ile tedavi edilen hasta alt grubunda maksimal sağkalım oranları bildirilmiştir. Rosen ve ark. intraperitoneal kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda primer sitoredüksiyon cerrahisi

hisi sonrası rezidüel hastalığı olmayan 22 hastadan 19'u 7 yıl dahayaşamıştır(20). Jinekolojik Onkoloji Grubunun (Gynecologic Oncology Group, GOG) intraperitoneal kemoterapiyle intravenöz kemoterapiyi karşılaştıran iki çalışmasının (GOG-114 ve GOG-172) verilerini yeniden inceleyen Tewari ve ark. primer sitoreduksiyon cerrahisi sonrası herhangi bir görünen rezidüel hastalığı olmayan kadınlar için on yıllık sağkalım oranının intraperitoneal kemoterapi alanları için %50 iken, intravenöz kemoterapi alanlar için %33 olduğunu bildirmiş olup bu veriler kür oranında önemli bir sıçramayı temsil etmektedir(22). Ancak, minimal rezidüel hastalığı olan kadınlar arasında (1-9 mm), on yıllık sağkalım oranı her iki grupta da (yaklaşık %18) benzerdi.

Çeşitli randomize çalışmalardan elde edilen veriler, başvuru sırasında yaygın hastalığı olan hastaların bilere-zidüel hastaliksız durum sağlandığı takdirde primer sitoreduksiyon cerrahisinden uzun süreli bir sağkalım yararı sağlayabileceğini göstermektedir. Örneğin, Horowitz ve ark. GOG-182 randomize çalışmanın verilerini incelemiş, başlangıçta yüksek hastalık yükü (örneğin, diyaframı, karaciğer, dalak veya pankreası etkileyen üst abdominal kadranda hastalıkları) olan hastalar arasında 9 yıllık sağkalım oranlarının primer redüktif cerrahi geçiren ve rezidüel hastalığı olmayanlarda %27 ve rezidüel tümörü 1-9 mm olanlarda %15 olduğu bildirilmiştir(22). Her iki oran da randomize çalışmaların neoadjuvan kemoterapi kollarında hastalar için bildirilen %5-10'luk uzun süreli sağkalım oranlarından daha yüksektir(10,11). Genel olarak, intervalsitoreduktif cerrahi sonrasında postoperatif görünür rezidüel hastalığı olmayan hastalar arasında neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hiçbir hasta kohortunda kür oranları %15 veya daha üstüne çıkmamıştır(11,19,21). Başvuru sırasında yaygın hastalığı olanların primer cerrahi ile rezidüel hastaliksız duruma, uzun süreli sağkalım kavuşmaları mümkün olmakla birlikte adjuvan intraperitoneal kemoterapi uygulanırsa durumları daha da iyi olabilir. Kılavuzlara

göre neoadjuvan kemoterapinin kullanım alanını genişletmek istiyorsak, intraperitoneal kemoterapi için çok sayıda potansiyel adayı hariç tutacağız. Neoadjuvan kemoterapi lehine olan bu hüküm gerçekte intraperitoneal kemoterapi karşıtı bir karardır.

Yaşam kalitesi üzerindeki iyatrojenik etki, tedavi başarısını değerlendirmede için başka bir güçlü araç olmuştur. Doktorlar, hastaların daha bilinçli kararlar vermelerini sağlamak için hastaları ile anlaşılır bir dilde karşılaştırmalı olarak morbidite, sağkalım ve YŞK ile ilgili verileri paylaşmalıdırlar (14). Radikal PSC'nin muhalifleri sıklıkla postoperatif YŞK'nin uzun vadede kötüleştiğini iddia etmektedir. Prospektif randomize EORTC ve CHORUS çalışmalarında, tedavi kolları arasında YŞK'de anlamlı bir fark saptanmamış olduğu için çok radikal PCS uygulamasının aksine YŞK'nde uzun vadeli bir kötüleşme olduğu varsayılmaz (10,11,24). Her iki çalışmanın neoadjuvan tedavi kolunda hastaların yaklaşık %10'u planlanan İSC'den önce ölüm, komplikasyonlar veya tümör ilerlemesi nedeniyle ameliyat olamamıştır. Bu nedenle, sadece en uygun ve en fit hastalar postoperatif advers olay analizine dahil edilmiş ve postoperatif YŞK'lerine ilişkin görüşmeler yapılmıştır. Bu ciddi önyargı, EORTC çalışmasının yayınında PSC ve İSC'yi muhtemelen karşılaştıran tedavi yükü analizleri için tüm istatistiksel değerleri yok saymalarına yol açmıştır (10).

Tüm bu zorluklarla birlikte, hasta seçimi başarılı sonuçlar için kilit rol oynamaktadır. Ameliyat için uygun olmayan hastalara radikal sitoreduksiyon cerrahisi uygulamamaya, diğer taraftan yararlanacak hastaları yaşamı uzatma potansiyeli olan tedavilerden yoksun bırakmama özen göstermeliyiz. Evre IV hastalığı olan hastalar arasında bile, NAK veya hatta primer kemoterapinin göz önünde bulundurulması gereken verezeke edilemez hastalığı olanlara göretümörü cerrahiyle tamamen alınmış hasta önemli bir sağkalım avantajına sahiptir (25). Preoperatif

bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ve CA-125 testleri gibi incelemeler, hastalığın yaygınlığı ve cerrahi rezeksiyonun uygunluğunu belirtendeğerli değerlendirmeler olarak tanımlanmıştır (14). Her ne kadar preoperatif BT taraması ameliyat edilemez metastazları saptayabilse de, anahtar bölgelerdeki tümör lezyonlarını doğru şekilde tanımlamak için düşük bir duyarlılığa sahip olduğu görülmektedir (26). Sayısız araştırma, BT görüntüleme yoluyla suboptimalsitoredüksiyonun öngörülmesinin önemli sınırlamalara sahip olduğunu ve çapraz doğrulamanın mümkün olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, BT görüntüleme hasta yönetimini yönlendirmek için tek bir araç olarak kullanılmamalıdır (27,28). Aynı değerlendirme belirli bir kesim değeri operabilitenin belirteci olarak onaylanmayan CA-125 testleri için de geçerlidir. İnoperabilite ve genel cerrahi sonucunu öngörmek için halen kullanılan tüm testlere ilişkin limitasyonları daha fazla ele alınmasını öneririz. Bu alanda araştırmalar devam etmektedir. Daha iyi araçlara sahip olan kadarkanıtlanmamış güvenilirlikleri ve yalnızca geçerliliği onaylanmamış araçlara dayanarak cerrahi yöntemlerin ret edilebildiği rezektabl hastalığı olan hastalar için risk taşıdıkları nedeniyle bu tür yöntemlerin klinik uygulamasında dikkatli olunmalıdır.

Preoperatif değerlendirme bağlamında tanısal laparoskopinin de uygulanabilir olduğu belirtilmiş olup hastalık yükünün derecesini güvenilir biçimde değerlendirir (14). Laparoskopiler histolojik doku tanı konmasını sağlayabilir ve böylece over haricineoplazmalar için NAK'dan fayda görmeyecek düşük dereceli histolojiye sahip hastaları belirleyebilir. Bununla birlikte, seçilmemiş hasta gruplarında sağkalımı iyileştirmedeki değerleri hiçbir zaman gösterilememiştir. Laparoskopi düşük ve yüksek tümör yükü olan hastaları ayırt edebilir ve seçebilir ve beklendiği gibi düşük tümör yükü olanlar için daha iyi sağkalım ve rezekte edilebilirlik oranları sunabilir (23). Yine de bu bilgi, laparoskopik seriler tarafından sıklıkla cerrahi

dışı bırakılan, yüksek tümör yükü olan hastaların yeterince tedavi edilmesinin zorluğunu hafifletmemekte ve sonuçta yine düşük tümör yükü olan hastalardan yüksek derecede selektif olumlu sonuçlar alınmaktadır (29). Şimdiye kadar, laparoskopi tercihinin uygulandığı seçilmiş olgu serilerinin çoğunda, başarısız cerrahiler sonrası 1 cm'den büyük rezidüel tümör oranlarının uzman merkezlerde selektif olmayan yöntemle dışık hasta serilerinde gerçekleştirilen sitoreduksiyon cerrahisi oranlarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (30). Yenilikçi biyomühendislik araçlarıyla öngördürücü ve prognostik biyobelirteçlere dayanan yeni stratejiler ve ileri evre over kanserinde tümör yayılma düzenlerini ve biyolojisini tanımlama amaçlı radyomik sınıflandırma hasta yönetiminin çehresinde değiştirebilir ve NAKT' akıyasla PSC' ye ilişkin göreceli operatif morbidite ve yararını prospektif olarak tahmin edecek ve rezidüel hastalığı objektif olarak ölçecek algoritmalar geliştirmeye yardımcı olabilir (31).

Cerrahi sonuç yalnızca tümör biyolojisinden ve etkilenmeyen hastayla ilişkili faktörlerden değil, aynı zamanda cerrahi ve altyapının gelişmişlik durumundanda etkilenir. Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (The European Society of Gynecologic Oncology) kısa bir süre önce iyi birileri evre over karsinom cerrahisinin inkalitesine ilişkin kriterler yayınlamış ve makul (beklenen) bir komplikasyon oranı ile rezidüel hiçbir tümörün kalması beklenmeyen hastalarda PRC' yi önermiştir (32). Suboptimal uzmanlık ve yetersiz altyapısı olan merkezlere NAK-IRC adaylarını kabul etmemeyi dikkat edilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, et al. An international assessment of ovariancancerincidenceandmortality. *GynecolOncol.* 2013 Jul;130(1):107-14.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancerstatistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidenceandmortalityworldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
3. Griffiths CT. Surgicalresection of tumor bulk in the primarytreatment of ovariancancer. *Natl CancerInst Monogr* 1975;42: 101-104.
4. Thigpen JT, Vance RB, Khansur T. Secondlinechemotherapy for recurrentcarcinoma of theovary. *Cancer* 1993; 71(4 suppl):1559-1564.
5. Wagner U, Harter P, Hilpert F, Mahner S, Reuß A, duBois A, et al. S3-Guideline on Diagnostics, TherapyandFollow-up of MalignantOvarianTumours: Shortversion 1.0 - AWMF registrationnumber: 032/035OL, June 2013. *GeburtshilfeFrauenheilkd.* 2013 Sep;73(9):874-889.
6. duBois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgicaloutcome as prognosticfactor in advancedepithelialovariancancer: a combinedexploratoryanalysis of 3 prospectivelyrandomizedphase 3 multicentertrials: bytheArbeitsgemeinschaftGynaekologischeOnkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)and the Grouped'Investigateurs Nationaux Pourles EtudesdesCancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009 Mar 15;115(6):1234-44.
7. duBois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische OnkologieStudiengruppeOvarialkarzinom; Grouped'Investigateurs Nationauxpourl'Etudesdes Cancers Ovariens. Potential role of lymphadenectomy in advancedovariancancer: a combinedexploratoryanalysis of threeprospectivelyrandomizedphase III multicentertrials. *J ClinOncol.* 2010 Apr 1;28(10):1733-9.

8. Surwit E, Childers J, Atlas I, Nour M, Hatch K, Hallum A. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 356-361.
9. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 93-99.
10. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953.
11. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-257.
12. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016 Sep;64:22-31.
13. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. 2016 May;59:22-33.
14. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 1;34(28):3460-73.
15. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for

- advancedovariancancer: a meta-analysis. *GynecolOncol* 2006; 103: 1070-1076.
16. Kang S, Nam BH. Doesneoadjuvantchemotherapyincrease optimal cyto-reduction rate in advancedovariancancer? Meta-analysis of 21 studies. *AnnSurgOncol* 2009; 16: 2315-2320.
 17. Dai-yuan M, Bang-xian T, Xian-fu L, Ye-qin Z, Hong-Wei C. A meta-analysis: neoadjuvantchemotherapyversusprimarysurgery in ovariancarcinoma FIGO stage III and IV. *World J SurgOncol* 2013; 11: 267.
 18. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is theeasierway ever thebetterway? *J ClinOncol*. 2011 Nov 1;29(31):4073-5.
 19. Stewart JM, Tone AA, Jiang H, Bernardini MQ, Ferguson S, Laframboise S, et al. The optimal time for surgery in womenwithserousovariancancer. *Can J Surg*. 2016 Aug;59(4):223-32.
 20. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, Dodge J, Bernardini M, Murphy J, et al. The impacts of neoadjuvantchemotherapyand of debulkingsurgery on survivalfromadvancedovariancancer. *GynecolOncol*. 2014 Sep;134(3):462-7.
 21. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, Bixel K, Bookman MA, Cristea MC, et al. Useandeffectiveness of neoadjuvantchemotherapy for treatment of ovariancancer. *J ClinOncol*. 2016 Nov 10;34(32):3854-3863.
 22. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-termssurvivaladvantageand prognosticfactorsassociatedwith intraperitoneal chemotherapytreatment in advancedovariancancer: a gynecologiconcology group study. *J ClinOncol*. 2015 May 1;33(13):1460-6.
 23. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Doesaggressivesurgery improve outcomes? Interaction between preoperative-diseaseburdenandcomplexsurgery in patients withadvanced-stageovariancancer: an analysis of GOG 182. *J ClinOncol*. 2015 Mar 10;33(8):937-43.

24. Leary A, Cowan R, Chi D, Kehoe S, Nankivell M. Primary-surgery or neoadjuvantchemotherapy in advancedovariancancer: thedebatecontinues.... AmSocClinOncolEduc-Book. 2016;35:153-62.
25. Ataseven B, Chiva LM, Harter P, Gonzalez-Martin A, du-Bois A. FIGO stage IV epithelialovarian, fallopiantu-beandperitonealcancerrevisited. GynecolOncol. 2016 Sep;142(3):597-607.
26. Nasser S, Lazaridis A, Evangelou M, Jones B, Nixon K, Kyrgiou M, et al. Correlation of pre-operative CT findingswithsurgical&histological tumor disseminationpat-terns at cytoreduction for primaryadvancedandrelapsedepithelialovariancancer: A retrospectiveevaluation. GynecolOncol. 2016 Nov;143(2):264-269.
27. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, et al. Predictingsurgicaloutcome in patients with International Federation of GynecologyandObstetricsstage III or IV ovariancancerusingcomputed-tomography: a systematicreview of predictionmodels. Int J GynecolCancer. 2015 Mar;25(3):407-15.
28. Kim HJ, Choi CH, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Surgicaloutcomeprediction in patients withadvance-dovariancancerusingcomputedtomographyscansand-intraoperativefindings. Taiwan J ObstetGynecol. 2014 Sep;53(3):343-7.
29. Gómez-Hidalgo NR, Martinez-Cannon BA, Nick AM, Lu KH, Sood AK, Coleman RL, et al. Predictors of opti-mal cytoreduction in patients withnewlydiagnosedad-vanced-stageepithelialovariancancer: Time toincorporatelaparoscopicassessmentintothestandard of care. GynecolOncol. 2015 Jun;137(3):553-8.
30. Heitz F, Harter P, Alesina PF, Walz MK, Lorenz D, Groe-ben H, et al. Pattern of andreason for postoperativeres-idualdisease in patients withadvancedovariancancerfol-lowingupfrontradicaldebulkingsurgery. GynecolOncol. 2016 May;141(2):264-270.

31. Bowtell DD, Böhmer S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC Jr, Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015 Nov;15(11):668-79.
32. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7):1354-63.



Bölüm 19

FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

Turgay ÇOKYAMAN¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Kliniği,

Febril Konvülziyon

Febril konvülziyon (FK)'lar 1993 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE) tarafından bir aydan daha büyük çocuklarda, ateşli enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili ancak merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu veya akut metabolik bir bozukluğun eşlik etmediği durumlarda görülen nöbetler şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanıma daha önce geçirilmiş afebril nöbet veya epilepsi hikayesinin olmaması koşulu da dahil edilmiştir (ILAE, 1993). ILAE'nin yaptığı bu tanımlamada vücut ısısı yüksekliğinin, yani ateş düzeyinin kantitatif olarak belirtilmemiş olması dikkat çekicidir. Çocukluk çağında enfeksiyon hastalıkları esnasında vücut ısısı genellikle yükselmektedir. Ancak bazı enfeksiyon vakalarında önce nöbet sonrasında vücut ısısı yükselmektedir (Cokyaman, 2019). Dolayısıyla ILAE'nin FK tanımında direkt "ateş" yerine "febril hastalık ilişkili" ifadesinin kullanılması pratik uygulamada çok yerinde bir tanımlamadır.

Ateş

Tıbbi terminolojide vücut ısısının yükselmesi anlamında kullanılmaktadır. Vücut ısısı doğru yöntem ve güvenilir bir ateş ölçer ile ölçülmeli ve mutlaka ölçümün yapıldığı vücut alanı, yaş ve ateşin diüurnal ritmine (01-06 saatleri arası en düşük, 16-19 saatleri arasında ise en yüksek) göre değerlendirilmelidir (Öztürk ve ark, 2015). Ölçümler kullanılan yöntemlere göre rektal, oral, aksillar, inguinal, alın derisi üzeri, timpanik ve intratorasik alanlardan yapılabilir. Ölçümler için günümüzde cıvalı, elektronik-dijital, transtimpanik, bant şeklinde tek kullanımlık termometreler ve termal kameralar gibi çok çeşitli ateş ölçerler kullanılmaktadır (İlçe ve Karabay, 2009).

4 yaşından küçük çocuklarda ateş genellikle en doğru ve ideal yöntem olan rektal yoldan ölçülmektedir ve nor-

mal düzeyi 36,4-38 °C arasındadır. Ölçüm için çocuk yan yatırılır veya anne kucağında uygun pozisyonda tutulur. Civalı termometrenin ucu anüsden sokulur ve 3 dakika beklendikten sonra termometredeki civa yüksekliği okunur. Ancak günümüzde civalılara kıyasla dijital termometreler daha çok kullanılmaktadır ve ölçüm işlemi de 1 dakikadan daha kısa sürmektedir. Termometrenin ucu anüsten sokulurken dikkatli olunmalı ve travmatizasyondan kaçınılmalıdır. Gastroenteritler, cilt ve mukozal lezyonlar, geçirilmiş perianal veya rektal cerrahi operasyonlar varsa rektal ısı ölçümü yapılmamalıdır. Ayrıca rektal ısı ölçümü için çocuk aşırı huzursuz ve isteksizse ısrarcı olunmamalıdır. Bu yöntemle 38°C ve üzeri ısı değerleri ateş olarak kabul edilmektedir. Genel olarak oral ısıdan 0,5 °C, aksillar ısıdan ise 1-1,5 °C daha yüksektir (Densmore ve Lye, 2018).

Oral ısı ölçme yöntemi yenidoğan ve tüm çocukluk çağı boyunca kullanılabilir. Ancak küçük yaşlarda uyumsuzluk ve ölçüm süresinin uzunluğu (5-7 dakika) dolayısıyla kullanımı kısıtlanmaktadır. Çocuklarda oral vücut ısı normalde 36,5-37,6 °C'dir ve genel olarak aksillar ısıdan 0,5-1 °C daha yüksektir. Bilinç bulanıklığı, nöbet geçiren veya tetanisi olan çocuklarda bu yöntemle ölçüm yapılmamalıdır (Craig ve ark, 2000).

Aksillar vücut ısı normalde 36-37°C'dir ve rektal ısıya göre 1-1,5 °C daha düşüktür. Çocuklarda en sık kullanılan ateş ölçme alanıdır. 37-37,5 °C arası çok hafif, 37,6-37,9 °C arası hafif, 38-38,5 °C arası orta derecede ateş, 38,5-39,5 °C arası yüksek ateş, 40 °C ve üzeri ise çok yüksek ateş olarak belirtilmektedir (Reynolds ve ark, 2014).

Dijital timpanik ısı ölçümü (kulaktan) ise en kısa süreli ve pratik ateş ölçme yöntemidir ve 37,8 °C ≤ üzeri değerler ateş olarak kabul edilmektedir. Kulak ısı ölçümü için kullanılan timpanik termometrelerin filtreleri sıkça değiştirilmeli ve ölçüm mesafesi iyi ayarlanmalıdır. Kulak enfeksiyonu olan veya operasyon geçirenlerde bu ölçüm kullanılmamalıdır (El-Radhi ve Barry, 2006).

İnfrared temassız alın termometresi ile cilde herhangi bir temas olmaksızın ve kısa sürede ateş ölçümü yapılmaktadır. Kızıl ötesi tarayıcı ile arteriyal sıcaklık ölçülmektedir. İmmün yetmezlik veya nötropenisi olanlarda, kemoterapi ve transplant hastalarında bulaş riskini en aza indirmek için tercih edilmektedir. Diğer ısı ölçme yöntemleri ile yapılan karşılaştırma çalışmalarında hızlı ısı değişimlerini tespit etmede faydalı olduğu ancak vücut içi ısıyı yansıtmada yeterli olmadığı gösterilmiştir. Koltuk altı ölçümüne göre vücut ısısını yaklaşık 0,5°C daha yüksek ölçtüğü gösterilmiştir (Can ve ark, 2010). Dolayısıyla evde ve ısı taramalarında kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Epidemiyoloji

FK, çocukluk çağının en sık görülen nöbet tipidir. Çok sıklıkla 12-18 aylar arasında görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da %2-4 (Hauser, 1994), Japonya'da %9-10 ve Marina adalarında ise %14 gibi çok yüksek bir sıklığa ulaşmaktadır (Tsuboi, 1984). Ülkemizde son dönemde yapılan bir çalışmada ise Avrupa'ya benzer şekilde %4,8 sıklıkta bulunmuştur (Ateşoğlu ve ark, 2018).

Çocuklarda FK'un pik yaş aralığı 18-24 aydır ve yaklaşık %90'ı 3 yaştan önce olmaktadır. FK'ların %5-10'u ise 6 aydan küçük çocuklarda görülmektedir. Dolayısıyla değerlendirmede yaş kritik öneme sahiptir (Dougherty ve ark, 2008). FK geçiren çocukların büyük çoğunluğu normal nöromotor gelişim ve fiziksel büyüme göstermektedirler. FK'daki ateşin nedeni genellikle selim seyirli kulak, burun, boğaz gibi üst solunum yolu veya gastrointestinal sistemin viral hastalıklarıdır. Ancak yakın ve geç dönem prognoza herhangi bir etkileri olmadığı için FK vakalarında rutin viral taramalar önerilmemektedir. Uzamış FK ve febril status epileptikus (FSE) vakalarında %30'a varan sıklıkta Human Herpes Virus-6B tespit edilmiştir (Epstein ve ark, 2012).

FK çoğunlukla ateşli hastalıkla ilişkili bir durumdur ve çoğu zaman enfeksiyon hastalığının ilk bulgusu olabilmektedir. FK'ların yaklaşık %20-30'u henüz ateş yükselmeden veya ateşin ilk 1 saati içinde olmaktadır. %50-60'ı ise ateşin yükselmesinden sonraki 1-24 saat içinde görülmektedir. %20'ye yakın kısmı ise ateş yüksekliğinden sonraki 24-48 saat içinde meydana gelmektedir (Shinnar, 2011).

Febril Konvülziyon için Risk Faktörleri

1- birinci veya ikinci derece akrabalarında FK hikayesinin olması

2- yenidoğan servislerinde 30 günden daha fazla sürede yatan bebekler

3- nörogelişimsel geriliği olan çocuklar

4- devamlı bakıma muhtaç alan küçük çocuklar

5-bazı aşılardan sonra (inaktif trivalan influenza aşısı, difteri-tetanos-selüler boğmaca aşısı ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; bu aşılarından sonra FK riski aslında çok düşüktür, 1/1000 ve muhtemelen ateş yan etkilerinden dolayı nöbet olmaktadır)

6-demir ve çinko yetmezlikleri

Yukarıdaki faktörlerden en az 2'sine sahip olan çocukların %30-50 düzeyinde FK geçirme riskleri vardır (Jones ve Jacobsen, 2007).

FK'ların büyük çoğunluğu basit tiptedir, %30-40 oranında ise kompleks tip FK'lar görülmektedir. Geri kalan yaklaşık %5-10'luk kısımda ise febril status epileptikus (FSE) görülmektedir ve bu vakalar çocukluk çağının tüm status vakalarının da %25-30'unu oluşturmaktadır (Gupta, 2016).

Basit Febril Konvülziyon

Genellikle 5 ay - 5 yaş arası sağlıklı çocuklarda, 15 dakikadan kısa ve jeneralize tonik-klonik tipte nöbet özel-

likleri gösteren, 24 saat içinde tekrarlamayan ve ateşli hastalıklar esnasında görülen nöbete basit FK denilmektedir. Bu çocukların daha önce afebril nöbet hikayesi yoktur ve nöromotor gelişimleri normaldir. Postiktal dönemde bilinç hızlı ve sorunsuzca düzelir ve herhangi bir nörolojik komplikasyon da beklenmez (Waruiru ve Appleton, 2004) .

Kompleks Febril Konvülsiyon

Febril konvülsiyon yaşı aralığında olan ancak 15 dakikadan daha uzun süren, fokal nöbet özellikleri gösteren, 24 saat içinde iki ve daha fazla sayıda olan nöbetlere kompleks FK denilmektedir. Bu nöbetlerden sonra çoğunlukla Todd parezisi gibi nörolojik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Kompleks FK geçiren çocukların öz geçmişlerinde çoğunlukla nörolojik sorunlar vardır (Berg ve Shinnar, 1996).

Febril Status Epileptikus

Geçirilmekte olan nöbet veya bilinç düzeyi tam düzelmeksizin çok sayıda kısa süreli nöbetin 30 dakikadan daha uzun bir süre devam etmesi durumuna FSE denilmektedir (Capovilla ve ark., 2009).

Febril Hastalık İlişkili Epilepsi Sendromu

Temelde akut başlangıçlı dirençli status epileptikus (NORSE)'un bir alt grubudur ve çocukluk çağına özgü olmayıp tüm yaşlarda görülebilir. Ancak NORSE'dan farklı olarak dirençli nöbetlerden 2 hafta-24 saat öncesinde ateşli bir hastalık hikayesi olması gerekmektedir. Çocukluk çağında status epileptikus vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır ve erkek cinsiyet eğilimindedir. Birçok vaka pratikte viral ensefalit tanısı almaktadır. Prodromal faz vardır ve nöbetler veya SE'dan 1-14 gün öncesine kadar uzayabilmektedir. Nöbetler başlangıçta kısa ve seyrek iken saatler veya günler içerisinde sıklığı ve süresi artarak devam etmektedir (Van Baalen ve ark.,2010). Bu aşamada çoğunlukla yoğun bakım takibi gerekmektedir. Fokal

başlayıp sekonder bilateralizasyon gösteren nöbetler en sık görülen nöbet tipidir. EEG bulguları çok değişken olmakla birlikte çoğunlukla temporal veya frontal alana lokalizedir. Sporadik veya epileptiform deşarjlar lateralize, bağımsız bilateral veya multifokal olabilmektedir. Nadi-ren jeneralize deşarjlarda görülmektedir. Vakaların yaklaşık %70'inde T2/Flair manyetik rezonans (MR) görüntülerde limbik veya neocortikal alanlarda hiperintens sinyal değişiklikleri görülmektedir. Ancak bazal gangliyon ve periinsular alanlarda da tutulum bildirilmektedir. Geçici bilateral claustral T2/Flair hiperintens sinyal değişikliklerinin spesifikliği ise hala tartışmalıdır. Kontrol MR'larda vakaların yaklaşık 1/3'ünde diffüz beyin atrofisi gelişmektedir. BOS'da hafif derecede pleositoz (<10 hücre/ μ L) ve protein artışı görülebilir. Ancak bu bulgunun yoğun nöbetler, inflamatuvar veya infeksiyöz nedenlere mi bağlı olduğu açık değildir (Kramer ve ark., 2011).

FIRES'de ortalama yoğun bakım takip süresi 20-40 gün arasında değişmektedir. Mortalite oranının %30'a yakın olması ve yaşayanların büyük çoğunluğunda nörolojik sekel kalması diğer dikkat çekici özellikleridir. Dirençli epileptik nöbetler, bilişsel yetersizlik, fonksiyonel kısıtlılık, bitkisel hayat gibi komplikasyonlar sık görülmektedir. Çok az bir kısım vaka ise normal hayatına dönebilmektedir (Howell, 2012).

Akut Başlangıçlı Dirençli Status Epileptikus

Spesifik bir tanı olmaktan çok aslında klinik durum isimlendirmesidir. Bu tanıyı alan hastaların öncesinde epilepsi veya herhangi bir nörolojik hastalığı yoktur. Akut başlangıçlı dirençli status epileptikus (NORSE)'un etiolojisinde beyni etkileyen yapısal, toksik veya metabolik herhangi bir sebep gösterilememektedir (Gaspard ve ark., 2015). Çocuklarda NORSE benzeri klinik durumlar için farklı isimlendirmeler literatürde daha önceden kullanılmıştır. Ağır refraktör (dirençli) status epileptikus, akut

başlangıçlı dirençli status epileptikusla seyreden idiyopatik katastrofik ensefalopati, okul çağı çocukluğunun yıkıcı epileptik ensefalopatisi gibi tanımlar bunlardan bazılarıdır (Mikaeloff ve ark, 2006, Sakuma ve ark, 2001). Aslında FIRES'da bu kategoride kullanılmış isimlendirmelerden birisidir. Erişkinlerde NORSE öncesi çoğunlukla ateş hikayesi olsa da tanı için gerekli değildir. Görülme yaşı ve ateş dışında NORSE ve FIRES klinik olarak birbirine çok benzemektedir. Etiyolojinin ortaya çıkartılması kolay değildir ve ilk 72 saat içinde yapılan beyin MR ve lomber ponksiyonda herhangi bir patoloji saptanmayabilir. Akut inme, beyinde kitle veya olası ilaç yan etkileri gibi nedenler dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda HSV-1 ve otoimmün ensefalitler ön planda düşünülmeli ve dikkatlice ekarte edilmelidir. Etiyoloji saptananların yaklaşık %50'sini sporadik ve paraneoplastik otoimmün ensefalitler oluşturmaktadır (Melletti ve ark., 2017).

İlk Değerlendirme

FK tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulduğu için ilk değerlendirme çok önemlidir. Öncelikle nöbet ile karışabilecek kore ve tik gibi hareket bozuklukları, shudering ataklar, infantil mastürbasyon gibi özel nörolojik durumlar, senkop, febril reaksiyon ve titreme, febril miyoklonus, refleks anoksik atak, katılma nöbeti ve reflü gibi nedenler dikkatlice ekarte edilmelidir (Leung ve ark, 2018). Tarif edilen veya gözlemlenen olayın gerçek nöbet olduğuna karar verilirse bundan sonra basit/kompleks FK olup olmadığı belirlenmelidir. Basit FK olduğuna karar verilir ve çocuğun yaşı 18 ay altı ise yakın takip (hastane veya ev) önerilmektedir. Eğer çocuğun yaşı 18 ay üzeri ise klinik durum stabil, anormal bulgu/semptomu yok ve postiktal hızlı düzelme oldu ise ayırıcı tanı araştırılmasına gerek yoktur (Rosman, 2003). Özellikle 6 aydan büyük çocuklarda anamnez ve fizik muayenede anormallik saptanmamışsa kan tetkikleri yapılmasına dahi gerek yoktur.

Kan şekeri, kan sayımı, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor ve magnezyum bakılmasının kısıtlı düzeyde faydasının olduğu bildirilmektedir (Fetveit, 2008).

Kompleks FK geçiren çocukların yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir. İlk kez geçirilen kompleks FK'da, hastane öncesi uygulanan rektal diazeme rağmen nöbet 15 dakikadan uzun sürdüyse ve nöbet sonrası bilincin açılması uzadıysa lomber ponksiyon önerilmektedir.

Burada önemli olan FK ayırıcı tanısında CNS enfeksiyonun dışlanması gereğidir. Çünkü FK geçiren çocuklarda çok düşük oranda da olsa menenjit/ensefalit insidansı %2-5 düzeyinde bildirilmektedir. Bu yüzden lomber ponksiyon kararının verilmesi önemlidir (Srinivasan ve ark, 2005). Günümüzde 12 ay altında FK geçiren çocuklara lomber ponksiyon yapılması görüşü baskındır. 12-18 ay arasında ise dikkatli muayene ve şüpheli bulgular varsa yakın takip önerilmektedir. 18 aydan daha büyük çocuklarda ise dikkat çekici anamnez, fizik veya laboratuvar bulgusu yoksa lomber ponksiyon önerilmemektedir. Önemli bir ayrıntı FK öncesi antibiyotik kullanan çocuklarda LP'nun güçlü olarak düşünülmesi gerekliliğidir. 5 yaşından daha büyük çocuklara basit FK geçirmiş olsalar bile ensefalit ekartasyonu için LP önerilmektedir (Sadleir ve Scheffer, 2007).

Nörogörüntülemenin FK'da esasen yeri yoktur. Kafa grafisinin travma vb durumlar yok ise herhangi bir faydası yoktur. Beyin tomografisi ise belli koşullar altında fayda sağlayabilmektedir. Basit FK sonrası MR görüntülemenin gerçek bir endikasyonu yoktur. Ancak fokal veya uzamış nöbetlerden sonra (kompleks özellikler) ve febril status epileptikusta beyin MRI çekilmelidir (American Academy of Pediatrics, 2011).

FK sonrası elektroensefalografinin (EEG) çekimi gerekli değildir. Çocuğun yaşı büyükse (>5 yaş), kompleks tipte FK geçirildiyse, nöromotor gelişimsel gerilik varsa ve ailede FK hikayesi varsa EEG anormalliği saptanabilir

ancak klinik önemi net değildir. Ayrıca EEG'nin FK rekürrensi ve sonrasında epilepsi gelişiminin tahmin edilmesi için de faydası yoktur. Ancak FSE sonrası EEG çekimi yapılmalıdır çünkü epilepsi gelişimi için kıymetli bilgiler verebilir (Maytal ve ark, 2000).

Febril Konvülsiyon Rekürrens Risk Faktörleri

FK'nun tekrarlama riski genel olarak %30-40 düzeyindedir ve bu risk basit ve kompleks tip içinde benzerdir.

1-İlk FK'nun 18 aydan önce geçirilmesi

2-Ailede birinci derece akrabalarda FK hikayesinin olması

3-Ailede birinci derece akrabalarda epilepsi hikayesinin olması

4-Sık ateşli hastalık geçirilmesi

5-Düşük ateş düzeylerinde FK geçirilmesi

Yukarıdaki risk faktörlerinden herhangi biri yoksa FK'un tekrarlama riski %10 düzeyindedir. 1 veya 2 risk faktörü varlığında FK tekrarlama riski %25-50, 3 ve üzeri risk faktörü varlığında %50-%100'dur (Knudsen, 2000).

Febril Konvülsiyon Patofizyolojisi ve Olası Biyofizyolojik Mekanizmalar

Ateş

FK'in patofizyolojisi hala net olarak ortaya konulamamıştır. Özellikle küçük yaşlarda vücut ısısı yüksekliğinin nispeten immatür olan beyinde nöbete yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmektedir. Ateşin yükselme hızından ziyade pik yüksekliğinin önemli olduğu iddia edilmektedir. Ancak yine de ateş ve nöbet arasındaki biyofizyolojik mekanizmalar netlik kazanmamıştır. Olası mekanizmalardan ilki, klasik olan, enfeksiyon esnasında ateş yükselmesine neden olan proenflamatuar sitokinlerinden özellikle IL-1 β 'nın

MSS'de nöronal uyarılabilirliği arttırdığı ve febril nöbetleri tetiklediğidir. Bu dolaylı etkiden ziyade direkt olarak ateşin kendisi de MSS'de nöbetleri tetikleyebilmektedir. Bazı deneysel modellerde dışardan ısıtılarak vücut ısısı yükseltilebilir farelerin nöbet geçirdikleri bildirilmektedir. Hipokampal bölgenin hipertermi ile tetiklenen nöbetlere karşı hassas olduğu ve hasarlanmaya daha duyarlı olduğu ortaya konulmuştur (Dube ve ark, 2000). Ateşin MSS'de iyon kanallarına etkisi iyi bilinmektedir. Isıya duyarlı voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (Cav1.2), potasyum klorid ko-transportur 2 (K-Cl Co-transporter 2), sodyum potasyum klor ko-transportur 1 (Na-K-Cl Co-transporter 1) ve voltaj bağımlı sodyum kanalı (Nav1.2) iyi çalışılmış bazı iyon kanallarıdır. Ateşin etkisi ile voltaj bağımlı iyon kanallarının aktivasyon veya inaktivasyonu sonucu net etki kortikal eksitasyon ve artmış nöbet duyarlılığıdır (Fisher ve Wu, 2002). Ayrıca ateş, BOS'un elektrolit dengesi ve iyon kompozisyonunu etkileyerek de artmış nöronal eksitabiliteye neden olmaktadır (Kiviranta ve ark, 1996).

Enflamasyon

Enfeksiyonların potansiyel yıkıcı etkilerini azaltmak için vücudun ortaya koyduğu akut enflamatuar yanıt sağlığı koruyucu yönde çalışsa da nadiren bir takım istenmeyen yan etkilere de neden olmaktadır (Strowing, 2012). Akut enflamatuar yanıtta tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin 1-beta (IL-1 β), interlökin-1alfa (IL-1 α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi bazı proenflamatuar sitokinlerin hem perifer hem de MSS'de salgılandığı gösterilmiştir (Heida ve Pittman, 2005). Bu proenflamatuar sitokinlerden IL-1 β bir adım öne çıkmaktadır. İnsan çalışmalarında FK'lu çocukların mononükleer hücrelerinin lipopolisakkaride maruziyeti sonucu kanda IL-1 β düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise beyin ısısının yükselmesi ile IL-1 β sentezinin arttığı ve bununla FK gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir. Yine deneysel

çalışmalarda intrahipokampal IL-1 β enjeksiyonunun FK eşliğini düşürdüğü gösterilmiştir. Dolayısıyla ateşin hem kendisi hem de CNS'de IL-1 β üretim ve salınımı artırarak nöbetleri tetikleyebileceği düşünülmektedir.

Enfeksiyonlar

FK esnasında var olan enfeksiyon hastalığının nöbet patofizyolojisindeki rolü elbetteki dışlanamamaktadır. Vakaların yaklaşık %50'sinde FK ile birlikte tespit edilmiş bir enfeksiyon ajanı bulunmaktadır. Nöbeti ajanın direkt kendisi mi yoksa proenflamatuar sitokinler üzerinden mi tetiklediği ise hala net değildir. Menejit ve ensefalit gibi MSS enfeksiyonları başta olmak üzere gastroenterit ve özellikle insan herpes virus tip 6 (HHV-6) ve 7 (HHV-7) enfeksiyonları ile ilişkili nöbetler sık görülmektedir. HHV-6'nın uzamış FK ve takiben gelişen temporal lob epilepsisi ile ilişkisi hala sıkça üzerinde durulan bir konudur. Ayrıca FK vakalarında BOS veya kanda herpes virus tip 1 ve 2, koksaki viruslar, ekoviruslar, adeno virus, influenza virus, parainfluenza virus ve respiratuar sinsisyal virus tespit edilen diğer enfeksiyon ajanlarıdır (Van Zeijl ve ark 2002).

Beyin pH Değişimi

Hücresel yaşamın devamı için pH dengesinin korunması esastır. Asit-baz dengesindeki değişimler iyon kanalları ve elektriksel olaylar üzerinden nöronal aktiviteleri etkilemektedir. Hücre içi ve dışı hidrojen iyon dengesi pH üzerindeki en etkili kontrol mekanizmasıdır. Nöbetlerin beyinde pH değişimi ile yakın ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Deneysel modellerde ısı artışı ile birlikte ortaya çıkan respiratuar alkalozun ratlarda FK'nu kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir. İlginç olarak %5 CO₂'li hava solutulmasıyla bu nöbetlerin tamamen önlendiği de gösterilmiştir (Schuchmann ve ark 2006). Bu deneysel çalışmayla ilişkili olarak insanda vücut ısısı artışına rağmen solunum

sayısının çok değişmediği ve pH'nın fizyolojik aralıklarda tutulduğu bildirilmiştir. Ancak yakın dönemde Schuchmann ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada FK'lu çocuklarda solunumsal alkaloz geliştiği gösterilmiştir (Schuchmann ve ark, 2011).

FK ve Genetik

FK'ların multifaktöriyel kalıtıma sahip oldukları ileri sürülmektedir. Bununla birlikte FK geçirenlerin ailelerinde çoğunlukla FK hikayesinin pozitif olması genetik eğilimin güçlü göstergesidir. Genetik yatkınlığı destekleyecek diğer bulgular ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada monozigotik ikizlerin %56 ve dizigotik ikizlerin ise %14'ünün FK geçirdiği görülmüştür. OMIM genetik veri tabanına bakıldığında ailesel FK vakaları ile ilişkili çok sayıda farklı genetik mutasyonların tanımlandığı görülmektedir. Ancak bazı ailesel FK vakalarında bu monogenetik mutasyonlar gösterilememiştir (Feng ve Chen, 2016).

Son dönemlerde FK vakalarında voltaj kapılı sodyum kanal subünitleri (SCN1A ve SCN2A) ve GABA_A reseptör subünitlerinde ($\gamma 2$ ve δ) mutasyonlar saptanmıştır. Tespit edilen bu mutasyonların en önemli etkileri nöbetlerin tedavisi (antiepileptik ilaç seçimi) üzerine olmaktadır. Örneğin karbamazepin ve fention gibi ilaçlar sodyum kanal mutasyonu saptanan vakalarda nöbet tedavisinde yetersiz kalabilmektedirler (Baulac ve ark, 2004).

FK ile ilişkisi çok iyi bilinen miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu), Dravet sendromu ve febril nöbetler artı jeneralize epilepsi sendromu (GEFS+)’unda sodyum-potasyum kanalları ve GABA reseptörleri ile ilgili mutasyonlar tespit edilmiştir. Dravet sendromu normal nörolojik gelişim gösteren süt çocuğunda genellikle 6.ayda FSE ile ortaya çıkmaktadır. Vakaların neredeyse %70-80’inde SCN1A geninde mutasyonlar tespit edil-

mektedir. Çok sayıda nöbet tipi görülse de uzamış FK'lar ve miyoklonik nöbetler neredeyse tipik nöbet özelliklerdir. Nöbetlerin başlangıcı ile nöromotor gelişimde duraksama veya çoğunlukla gerileme görülmektedir. GEFS+'da diğer hastalıklar ile de ilişkisi gösterilmiş SCN1A, SCN1B ve GABA₂ genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir. Aile üyelerinde FK hikayesi, FK'ların 5 yaş sonrasında uzaması veya afebril nöbetler şeklinde devam etmesi fenotipik özellikleridir (Scheffer ve ark 2009).

FK Sonrası Bilişsel, Dil ve Motor Fonksiyonlar

FK esasen selim bir hastalıktır ve iyi prognozudur. Olası kognitif ve davranışsal sonuçlar birçok kohort çalışma ile detaylı olarak araştırılmıştır. Okul çağı çocuklarında zihinsel, akademik ve davranışsal sonuçlar değerlendirilmiştir. Status epileptikuslar hariç bırakıldığında FK sonrası kognitif ve davranışsal fonksiyonlar FK geçirmeyenlerden farklı bulunmamıştır. Ancak yaşamın ilk yılı içinde FK geçiren ve uzamış veya rekürren FK geçiren olguların nöropsikiyatrik test sonuçları basit FK vakalarına göre daha kötü bulunmuştur (Chang ve ark 2000). Visser ve ark (2012) yaptıkları çalışmalarında rekürren FK geçiren çocuklarda ifade edici dil fonksiyonlarında gerilik riskini sağlıklı çocuklara göre daha yüksek bulmuşlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 7 yaş çocukların değerlendirildiği toplum temelli bir kohort çalışmada FK'un IQ skor ve erken akademik performansı etkilemediği gösterilmiştir (Nelson ve Ellenberg, 1978). Benzer şekilde Birleşik Krallıkta yapılan bir çalışmada 5 ve 10 yaşlarında değerlendirmeye tabi tutulan, FK hikayesi olan ve olmayan çocukların zihinsel, davranışsal ve akademik gelişim yönünden farklı olmadıkları gösterilmiştir (Verity ve ark 1998).

FK'lardan sonra çok düşük bir oranda Todd parezisi (%0,4) bildirilse de kalıcı motor defisitler bildirilmemiştir (Nelson ve Ellenberg, 1978).

Epilepsi Gelişimi

FK sonrası epilepsi gelişimi kohort çalışmalarla detaylı olarak araştırılmış ve FK vakalarında %2-10 sıklıkta epilepsi geliştiği bildirilmiştir. Özellikle bir kez geçirilen basit FK sonrası epilepsi gelişimi genel toplumdan farklı değildir (Gupta, 2016). Kompleks FK'lerden sonra epilepsi gelişme riski biraz daha yüksek olup %10-20 düzeyindedir. Kompleks FK'lar sonrası uzun dönemde en sık olarak, %3 düzeyinde temporal lob epilepsisi gelişmektedir. Ancak dirençli temporal lob epilepsisi ve meziyal temporal sklerozu olan erişkinlerin yaklaşık %40'ının FK hikayesinin olması dikkat çekicidir. Genek olarak FK sonrası epilepsi gelişimi esas olarak aşağıdaki faktörlerin varlığında artmaktadır;

-FK öncesi nörogelişimsel geriliğin olması

-FK öncesi anormal nörolojik muayene bulgusunun olması

-Kompleks FK'ların olması (FSE da dahil fokal veya uzun süren FK)

-Ailede epilepsi hikayesinin olması

Pavlidou ve Panteliadis (2013) çalışmalarında epilepsi gelişimi için iki faktörün daha etkili olduğunu öne sürmüşlerdir, bunlar;

-Geç başlangıçlı FK'lar (3 yaş sonrası)

-4 ve üzeri sayıda FK geçirilmiş olması

İrk, cinsiyet, pik ateş yüksekliği ve ailede pozitif FK hikayesinin epilepsi riskini arttırmamaktadır. Ancak ateşin yükselme süresinin kısa olması hem FK rekürrensi hem de epilepsi gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Çokça sayıda geçirilen FK sonrası da epilepsi riskinin hafif derecede arttığı belirtilmektedir. Ayrıca vücut ısısı artışının ilk 1 saati için FK geçirenlerde de epilepsi gelişim riskini artabileceği bildirilmektedir.

FK sonrası gelişecek epilepsinin tipi değişkendir ancak genel olarak jeneralize FK sonrası jeneralize, fokal FK sonrası da fokal epilepsilerin gelişeceği bildirilmektedir. Ayrıca FK'lar bazen miyoklonik epilepsi, Dravet sendromu ve GEFS+ gibi bazı epilepsilerin de ilk manifestasyonları olabilirler.

Burada dikkat çekici durum, FK'ların tedavi edilmesine karşın toplumdaki epilepsi sıklığının değişmediğidir. Japonya gibi FK oranının yüksek olduğu ülkelerde buna paralel olarak epilepsi sıklığının değişmediği de ilginçtir. Dolayısıyla FK sonrası epilepsi gelişimi gelecekte de tartışılmaya devam edilecek bir konudur.

Mortalite

FK'da genel mortalite oldukça düşüktür. Uzamış kompleks FK'lardan sonra bile mortalite oranı çok düşüktür. Chungath ve Shorvon (2008) derlemelerinde basit ve kompleks FK'lar sonrası mortalite oranını %0,85, yalnız FSE vakaları incelendiğinde mortalite oranını %1.6 bildirmişlerdir. FK sonrası ani beklenmedik ölüm (SUDEP) bildirilmemektedir.

Tedavi

FK'da tedavi hala tartışmalı bir konudur. Az da olsa epilepsi (özellikle temporal lob epilepsisi) gelişim riski dolayısıyla FK'ların önlenmesi için aralıklı veya devamlı tedaviler önerilmektedir. Diğer yandan FK'ların büyük çoğunluğunun selim olması dolayısıyla sadece uzamış FK'ların tedavisi önem kazanmaktadır. Uzamış FK'ların önlenmesi ile FSE önlenebileceği için bu durumda tedavi verilmesi kendi içinde tutarlı bir yaklaşımdır.

Antipiretikler

FK'ların ateşli hastalıklar esnasında görülmesi dolayısıyla antipiretikler FK riskinin azaltılması için doğal olarak akla gelen ilk tedavi seçeneğidirler. Ancak antipiretik

ilaçlar ve ateş düşürücü yöntemlerin FK rekürrensini önlemedeki etkinlikleri hala tartışmalı bir konudur. FK'ların büyük çoğunluğunun ateşin yükselmeye başladığı ilk saatler içinde olduğu dikkate alınırsa ebeveynler veya bakıcılar tarafından bu dönem gözden kaçırılmış ve ateş düşürücü tedavi verilmemiş olabilir. Asetaminofen (15 mg/kg/doz 6 saat arayla, lüzum halinde) ve ibuprofen (5-10 mg/kg/doz 8 saat arayla, lüzum halinde) çocuklarda febril hastalıklar esnasında ateşi düşürmek için oldukça etkili ilaçlardır. Ancak ateşi düşürmede etkili olsalar da FK rekürrensini istatistiksel olarak azaltmadıkları bilinmektedir (Rosenbloom ve ark, 2013).

Nöbet Anında (Nöbeti Sonlandırma) Tedavi

a) Evde Tedavi

FK'ların büyük çoğunluğu 5 dakikadan kısa sürmekte ve tedavi gerektirmezler. 2-3 dakikadan kısa süren basit FK'lar için aileye herhangi bir tedavi önerilmez. Nöbet esnasında çocuğun elbiseleri ve özellikle boyun bölgesi rahat nefes alabilmesi için serbestleştirilmelidir. Bilinç kapalıysa çocuk sağ yanına (mümkünse lateral dekübit pozisyonu) yatırılarak nöbet sonrası salya ve kusmuk aspirasyonlarının önlenmesi sağlanmalıdır. Nöbet esnasında çene kaslarının da istemsiz olarak kasılması sonucu dil-dudak ısırmaları, diş eti kanamaları ve diş kırılmaları dahi olabilmektedir. Ancak bu kasılma anında çene açılmaya çalışılmamalı ve ağızdan herhangi bir ilaç ve su dahi verilmemelidir. Evde nöbete müdahale esnasında serinkanlı davranılmalı ve nöbet süresi 2-3 dakikayı aştığında farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Rektal diazepam jel (0,25-0,5 mg/kg/doz uygulanır ve 5 mg ve 10 mg'lık rektal tüpler halindedir) nöbetleri sonlandırmada etkilidir ve evde kullanım için uygundur. Ayrıca temin edilebiliyorsa bukkal (0,4-0,5 mg/kg) veya intranazal (0,2mg/kg) midazolam preparatları da hastane öncesi kullanım için uygundur. Bu tedaviye rağmen nöbetin 10 dakikadan uzun

sürmesi, arka arkaya tekrarlaması, fokal nöbet özellikleri göstermesi ve postiktal bilinç kaybının uzun süre devam etmesi durumlarında en yakın sağlık merkezine başvurulmalıdır (Capovilla ve ark., 2009).

b) Hastanede Tedavi

Acile başvurulduğunda çocuk hala nöbet geçiriyorsa uygun tıbbi müdahale ile nöbet sonlandırılmalıdır. Hava-yolu açıklığı sağlandıktan sonra hızlıca vital bulgular değerlendirilmeli ve venöz yol açılmalıdır. Gereklilik halinde (oksijen satürasyonu $<90\%$) oksijen desteği başlanmalıdır. Damar yolu açıklığı sağlandıysa intravenöz (IV) diazepam (0,2-0,5 mg/kg/doz ve infüzyon hızı 5 mg/dakikayı geçmeyecek şekilde) yavaş puşe yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda nöbeti sonlandırmada lorazepam (IV 0,05-0,2 mg/kg/doz) da en az diazepam kadar etkili bulunmuştur (Capovilla ve ark., 2009). Nöbet anında kasılmalar dolayısıyla damar yolu açılmasında zorluklar yaşanıyorsa rektal diazepam jel (0,5 mg/kg/doz) ile nöbetin sonlandırılması denenmelidir. Ayrıca diazepam bukkal (0,5 mg/kg) veya intranasal (0,2 mg/kg) olarak da uygulanabilir (Leung ve ark., 2018). Kısa etkili bir benzodiazepin olan midazolam da IV (0,02-0,6 mg/kg/doz), bukkal (0,2 mg/kg) ve intranasal (0,2 mg/kg) yollar ile uygulanabilmektedir (Hayashi ve ark., 2007). Eğer nöbetler devam ediyorsa 10 dakika arayla IV diazepam doz tekrarı yapılmalıdır.

Febril Status Epileptikus Tedavisi

İlk IV diazepam veya lorazepam tedavisinden yaklaşık 5-10 dakika sonra nöbet hala devam ediyorsa aynı dozlar ikinci defa tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan IV benzodiazepine rağmen nöbet süresi 10-15 dakikayı aştı ise IV fenitoin (20 mg/kg/doz) veya IV fenobarbital (20 mg/kg/doz) bolus olarak yapılmalıdır. Yükleme dozları sonrası nöbet hala devam ediyorsa IV fenitoin (5-10 mg/kg/doz) ve IV fenobarbital (10-20 mg/kg/doz) tekrarlanabilir. Ay-

rica IV valproik asit (20-40 mg/kg/doz) ve IV levetirasetam (20-60 mg/kg/doz) da diğer tedavi seçenekleri olarak düşünülmelidir (Leung ve ark., 2018).

Febril Konvülsiyon Sonrası Aralıklı Koruyucu Tedaviler

Benzodiazepinler

Ateşli hastalıklar esnasında aralıklı benzodiazepin kullanımının FK riskini önlediğine dair kısıtlı sayıda çalışma vardır. FK nüksünü önlemek için oral diazepam veya klobazam tedavilerinin başarılı olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Aralıklı benzodiazepin tedavisi verilirken sedasyon, uyku hali, ataksi, hidrasyon ve beslenme sorunları gibi yan etkiler ve olası MSS hastalığı bulgularının maskeleneceği akılda tutulmalı ve ebeveynler bilgilendirilmelidir (Gupta, 2016).

Febril Konvülsiyon Sonrası Devamlı Koruyucu Tedaviler

Tekrarlayan FK'lar sonrasında ailenin yüksek anksiyete ve düşük sosyokültürel düzeyi ve acil sağlık hizmetlerine ulaşabilirlik seviyesi dikkate alınarak fenobarbital, valproik asit, karbamazepin veya fenitoin gibi antiepileptik ilaçlar ile devamlı koruyucu tedaviler gündeme gelebilir. Fenitoin ve karbamazepinin FK rekürrensini önlemede yetersiz kaldıkları gösterilmiştir (Kimia ve ark., 2015). 2017 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinde fenobarbital veya valproik asit tedavisinin FK rekürrensini başarılı olarak önlediği ortaya konulmuştur. Ancak bu kronik antiepileptik tedaviye bağlı %30-40 düzeyinde yan etki bildirilmiştir (Offringa ve ark., 2017). Dolayısıyla yan etkiler dikkate alındığında FK rekürrensini önlenmesi için profilaktik antiepileptik kullanımı avantajlı bulunmamıştır. Amerikan Peditari Akademisi'nde gerek basit gerekse kompleks FK'larda rekürrensini önlenmesi için feno-

barbital veya valproik asit kullanılmasını önermemektedir. FK vakalarında antiepileptik profilaksi uygulansa bile uzun dönemde epilepsi riskinin değişmediğinin bilinmesi, bu konuda karar vermeyi etkileyen önemli bir faktör olarak göze çarpmaktadır (Dougherty ve ark., 2008). Ancak yine de çoklu epilepsi dönüşüm riskine sahip uzun süren kompleks FK veya FSE geçirmiş özel vakalarda epilepsiye dönüşümün önlenmesi için koruyucu antiepileptik tedavi düşünülebilir.

KAYNAKÇA

- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(4): 592-96.
- Cokyaman, T. (2019). Febrile seizures: is there a significance of chronological ranking of fever and seizure?. *Family Practice and Palliative Care*, 4(2), 57-61.
- Öztürk, Ö., Topan, A., & Ayyıldız, T. (2015). Ateş şikayeti ile acil servise getirilen çocuklarda ateş olgularının değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 2(3), 285-296.
- İlçe, A, Karabay, O. (2009). Ateş ölçümünde dört farklı vücut bölgesinin karşılaştırılması ve hasta tercihinin incelenmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 11 (3), 5-10.
- Densmore, E. M., & Lye, P. S. (2018). Fever and Rash. In *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis* (pp. 726-745). Elsevier.
- Craig, J. V., Lancaster, G. A., Williamson, P. R., & Smyth, R. L. (2000). Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *Bmj*, 320(7243), 1174-1178.
- Reynolds, M., Bonham, L., Gueck, M., Hammond, K., Lowery, J., Redel, C., ... & Craft, M. (2014). Are temporal artery temperatures accurate enough to replace rectal temperature measurement in pediatric ED patients?. *Journal of Emergency Nursing*, 40(1), 46-50.
- El-Radhi, A. S., & Barry, W. (2006). Thermometry in paediatric practice. *Archives of disease in childhood*, 91(4), 351-356.
- Can, E., Bülbül, A., Uslu, S., & Nuhoğlu, A. (2010). Yenidoğan yoğun bakım birimindeki hastalarda temassız infrared alın termometresi ile standart termometrelerin karşılaştırılması Özgün Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi*, 45(3), 23-29.

- Robinson, J. L. (2004). Body temperature measurement in paediatrics: Which gadget should we believe?. *Paediatrics & child health*, 9(7), 457-459.
- Smith, J. (1998). Are electronic thermometry techniques suitable alternatives to traditional mercury in glass thermometry techniques in the paediatric setting?. *Journal of Advanced Nursing*, 28(5), 1030-1039.
- Teller, J., Ragazzi, M., Simonetti, G. D., & Lava, S. A. G. (2014). Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice. *Acta Paediatrica*, 103(2), e80-e83.
- Hauser, W. A. (1994). The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*, 35, S1-S6.
- Tsuboi, T. (1984). Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology*, 34(2), 175-175.
- Ateşoğlu, M., İnce, T., Lüleci, D., Ergör, A., & Aydın, A. (2018). Sociodemographic risk factors for febrile seizures: A school-based study from Izmir, Turkey. *Seizure*, 61, 45-49.
- Dougherty, D., Duffner, P. K., Baumann, R. J., Berman, P., Green, J. L., Schneider, S., ... & Miller, M. R. (2008). Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*, 121(6), 1281-1286.
- Epstein, L. G., Shinnar, S., Hesdorffer, D. C., Nordli, D. R., Hamidullah, A., Benn, E. K., ... & Shinnar, R. C. (2012). Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*, 53(9), 1481-1488.
- Shinnar S., (2011). Febrile seizures. *Swaيمان's Pediatric Neurology 5th editoin (pp 790-797)*. Elsevier Health Sciences.
- Jones, T., & Jacobsen, S. J. (2007). Childhood febrile seizures: overview and implications. *International journal of medical sciences*, 4(2), 110.
- Gupta, A. (2016). Febrile seizures. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(1), 51-59.

- Waruiru, C., & Appleton, R. (2004). Febrile seizures: an update. *Archives of Disease in childhood*, 89(8), 751-756.
- Berg, A. T., & Shinnar, S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 37(2), 126-133.
- Capovilla, G., Mastrangelo, M., Romeo, A., & Vigevano, F. (2009). Recommendations for the management of “febrile seizures” Ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia*, 50, 2-6.
- Van Baalen, A., Häusler, M., Boor, R., Rohr, A., Sperner, J., Kurlemann, G., ... & Kluger, G. (2010). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*, 51(7), 1323-1328.
- Kramer, U., Chi, C. S., Lin, K. L., Specchio, N., Sahin, M., Olson, H., ... & Van Baalen, A. (2011). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*, 52(11), 1956-1965.
- Howell, K. B., Katanyuwong, K., Mackay, M. T., Bailey, C. A., Scheffer, I. E., Freeman, J. L., ... & Harvey, A. S. (2012). Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia*, 53(1), 101-110.
- Gaspard, N., Foreman, B. P., Alvarez, V., Kang, C. C., Probasco, J. C., Jongeling, A. C., ... & Gerard, E. E. (2015). New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*, 85(18), 1604-1613.
- Mikaeloff, Y., Jambaque, I., Hertz-Pannier, L., Zamfirescu, A., Adamsbaum, C., Plouin, P., ... & Chiron, C. (2006). Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy research*, 69(1), 67-79.
- Sakuma, H., Fukumizu, M., & Kohyama, J. (2001). Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). *No to hattatsu= Brain and development*, 33(5), 385-390.
- Meletti, S., Giovannini, G., d’Orsi, G., Toran, L., Monti, G., Guha, R., ... & Spilioti, M. (2017). New-onset refractory

- status epilepticus with claustrum damage: definition of the clinical and neuroimaging features. *Frontiers in neurology*, 8, 111.
- Leung, A. K., Hon, K. L., & Leung, T. N. (2018). Febrile seizures: an overview. *Drugs in context*, 7.
 - Rosman, N. P. (2003). Evaluation of the child who convulses with fever. *Pediatric Drugs*, 5(7), 457-461.
 - Fetveit, A. (2008). Assessment of febrile seizures in children. *European journal of pediatrics*, 167(1), 17-27.
 - Srinivasan, J., Wallace, K. A., & Scheffer, I. E. (2005). Febrile seizures. *Australian family physician*, 34(12), 1021.
 - Sadleir, L. G., & Scheffer, I. E. (2007). Febrile seizures. *Bmj*, 334(7588), 307-311.
 - Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, 127(2), 389-394.
 - Maytal, J., Steele, R., Eviatar, L., & Novak, G. (2000). The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia*, 41(2), 219-221.
 - Knudsen, F. U. (2000). Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*, 41(1), 2-9.
 - Dube, C., Chen, K., Eghbal-Ahmadi, M., Brunson, K., Soltesz, I., & Baram, T. Z. (2000). Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 47(3), 336-344.
 - Fisher, R. S., & Wu, J. (2002). Basic electrophysiology of febrile seizures. In *Febrile seizures* (pp. 231-247). Academic Press.
 - Kiviranta, T., Tuomisto, L., & Airaksinen, E. M. (1996). Osmolality and electrolytes in cerebrospinal fluid and serum of febrile children with and without seizures. *European journal of pediatrics*, 155(2), 120-125.

- Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., & Flavell, R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *nature*, 481(7381), 278.
- Heida, J. G., & Pittman, Q. J. (2005). Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia*, 46(12), 1906-1913.
- Van Zeijl, J. H., Mullaart, R. A., & Galama, J. M. D. (2002). The pathogenesis of febrile seizures: Is there a role for specific infections?. *Reviews in medical virology*, 12(2), 93-106.
- Schuchmann, S., Schmitz, D., Rivera, C., Vanhatalo, S., Salmen, B., Mackie, K., ... & Kaila, K. (2006). Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nature medicine*, 12(7), 817.
- Dubé, C. M., Brewster, A. L., Richichi, C., Zha, Q., & Baram, T. Z. (2007). Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends in neurosciences*, 30(10), 490-496.
- Schuchmann, S., Hauck, S., Henning, S., Grüters-Kieslich, A., Vanhatalo, S., Schmitz, D., & Kaila, K. (2011). Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia*, 52(11), 1949-1955.
- Feng, B., & Chen, Z. (2016). Generation of febrile seizures and subsequent epileptogenesis. *Neuroscience bulletin*, 32(5), 481-492.
- Baulac, S., Gourfinkel-An, I., Nabbout, R., Huberfeld, G., Serratosa, J., Leguern, E., & Baulac, M. (2004). Fever, genes, and epilepsy. *The lancet neurology*, 3(7), 421-430.
- Scheffer, I. E., Zhang, Y. H., Jansen, F. E., & Dibbens, L. (2009). Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus?. *Brain and Development*, 31(5), 394-400.
- Chang, Y. C., Guo, N. W., Huang, C. C., Wang, S. T., & Tsai, J. J. (2000). Neurocognitive attention and behavior outcome of school-age children with a history of febrile convulsions: a population study. *Epilepsia*, 41(4), 412-420.

- Visser, A. M., Jaddoe, V. W., Ghassabian, A., Schenk, J. J., Verhulst, F. C., Hofman, A., ... & Arts, W. F. M. (2012). Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(11), 1006-1011.
- Nelson, K. B., & Ellenberg, J. H. (1978). Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*, 61(5), 720-727.
- Verity, C. M., Greenwood, R., & Golding, J. (1998). Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*, 338(24), 1723-1728.
- Pavlidou, E., & Panteliadis, C. (2013). Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*, 54(12), 2101-2107.
- Chungath, M., & Shorvon, S. (2008). The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nature Reviews Neurology*, 4(11), 610.
- Rosenbloom, E., Finkelstein, Y., Adams-Webber, T., & Kozler, E. (2013). Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *European journal of paediatric neurology*, 17(6), 585-588.
- Hayashi, K., Osawa, M., Aihara, M., Izumi, T., Ohtsuka, Y., Haginoya, K., ... & Hamano, S. I. (2007). Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatric neurology*, 36(6), 366-372.
- Kimia, A. A., Bachur, R. G., Torres, A., & Harper, M. B. (2015). Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Current opinion in pediatrics*, 27(3), 292-297.
- Offringa, M., Newton, R., Cozijnsen, M. A., & Nevitt, S. J. (2017). Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).



Bölüm 20

**VARİS TEDAVİSİNDE GÜNCEL
YAKLAŞIMLAR**

Ali İhsan TEKİN¹

GİRİŞ

Alt ekstremitte varisleri toplumun önemli bir bölümünü etkileyen, yüzeysel venlerin çap artışı ile karakterize, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Genel olarak erkeklerde %10-20, kadınlarda ise %25-33 oranında bulunur (1). Vena safena magna (VSM), vena safena parva (VSP) ve dallarındaki yüzeysel venöz yetmezlikler ve derin venöz sistemle bağlantıyı sağlayan perforan venlerin yetmezlikleri sonucu gelişen venöz hipertansiyon komplikasyonlarının oluşumunda önem taşır (2). Varis oluşumuna predispozan faktörler genetik yatkınlık, uzun süre ayakta kalma, tromboflebit hikayesi, travma, obezite ve gebeliktir (3).

Oluşan semptomlar venöz hipertansiyonun derecesine bağlıdır. Yüzeysel venöz yetmezlik ve buna bağlı varislerde tipik olarak görülen semptomlar künt ağrı, ağırlık hissi, yorgunluk, kramplar, kaşıntı ve bacadaki ödemdir. Çoğu hasta, semptomların ayakta durmakla arttığını, hareket etme ve elevasyonla azaldığını tarifler. Genellikle şikayetler akşama doğru, günün ilerleyen saatlerinde artış gösterir.

Fizik muayene ile hastalarda sadece basit telenjektazi veya retiküler venler tespit edilebileceği gibi daha ciddi cilt değişiklikleri ve venöz ülserasyonlar da tespit edilebilir (4). Varislerin yerleşimi de bize altta yatan venöz hastalık hakkında bilgi verir. VSM yetersizliğine bağlı varisler genellikle uyluk ve kalfın medialinde yerleşirken, VSP yetersizliğine bağlı varisler kalf posteriorunda görülürler. Pelvik konjesyon sendromuna bağlı varisler ise kadın hastalarda inguinal bölge, uyluk anterioru ve genital bölgede yerleşiktir. Klinik değerlendirmede CEAP ve Venöz Klinik Şiddet Skorlaması sıklıkla kullanılmaktadır.

Venöz yetmezlik semptomlarıyla başvuran ve fizik muayene bulguları olan hastalara kesin tanı non-invaziv bir test olan Renkli Doppler Ultrasonografi (USG) ile konulur. Doppler USG ile hem derin hem yüzeysel venöz

sistem değerlendirilmelidir. Derin venöz sistemde ana femoral ven, popliteal ven ve tibial ven çiftleri değerlendirilirken, yüzeysel venöz sistemde VSM, VSP ve görünür hale gelmiş bütün perforan venler incelenmelidir. Doppler USG ile bu damarların çap ölçümü yapılarak rapor edilmesi ve valsalva manevrası ile reflü akımın derecesi ve süresi ölçülerek belirtilmelidir.

Varis tedavisinin temeli, altta yatan yüzeysel venöz yetersizliğin (trunkal reflü, aksiyal reflü) tedavisidir. Asıl amaç yüzeysel venöz yetmezliğe bağlı gelişen venöz hipertansiyonu ortadan kaldırarak gelişen semptomları ve komplikasyonları önlemektir. Günümüzde varis tedavisinde en sık tercih edilen tedavi seçenekleri konservatif tedavi, cerrahi tedavi, termal ablasyon, nontermal ablasyon yöntemleri ve skleroterapidir.

1.Konservatif Tedavi

Varis tedavisinde konservatif ve girişimsel tedavi yöntemleri mevcuttur. Konservatif tedavide amaç venöz hipertansiyonu engelleyerek semptomların ortadan kalkmasını sağlamaktır. Konservatif tedavi hastanın yaşam tarzı değişiklikleri, kompresyon çorapları ve ilaç tedavisini içerir.

Konservatif tedavinin ilk aşaması yürüyüşün ve adım- lamanın artırılması, uzun süre ayakta kalmanın azaltılması, bacak elevasyonu, kilo verilmesi, sıcaklıktan kaçınılması gibi temel önlemlerdir. Proksimal bölgede basıncı artıracak dar kıyafetlerden kaçınılması ve sigara kullanımından uzak durulması da oldukça önemlidir (5).

Konservatif tedavinin temelini kompresyon çorapları oluşturur. Kompresyon çorapları venöz hipertansiyona bağlı artmış statik basıncı dışarıdan destekleyerek dengeler. Genellikle grade 1 (18-21 mmhg) çoraplar yeterli olurken ilerlemiş olgularda grade 2 ve grade 3 yüksek basınçlı çorap kullanımı gerekli olabilir.

Farmakolojik tedavi olarak venoaktif ajanlar ve semptomatik ilaçlar kullanılmaktadır. Venoaktif ajanlardan diosmin/hesperidin, kalsiyum dobesilat ve triperiten glikozid en sık kullanılanlarıdır. Semptomatik olarak stazı azaltmak ve flebiti önlemek amacıyla antiagreganlar, ağrıyı kesmek amacıyla da analjezikler kullanılır.

Konservatif tedavi yöntemleri semptomatik fayda sağlarken altta yatan temel problemi ortadan kaldırmaz. Bu yüzden girişimsel işlem için uygun olan hastalarda sadece konservatif tedavi uygulamak yeterli değildir.

2.Cerrahi Tedavi

1890'larda Friedrich Trendelenburg, görünür varis damarlarının altta yatan trunkal varis disfonksiyonundan kaynaklandığı fikrini ortaya attı ve bunu tedavi etmek için Trendelenburg ligasyonunu tanıttı. Bundan önce tedaviler sadece görünür varislere yönelikti. 1947 yılında Myers tarafından stripping yöntemi tanımlandı. Ve bu yüzyılda strippingin ligasyondan üstün olduğu ve perforatör venlerin yetmezliğinin tedavisinin venöz ülser iyileşmesine yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar dışında varis tedavisinde çok az ilerleme kaydedildi.

Genel olarak cerrahi tedavinin sonuçları termal ablasyona benzer olmakla beraber komplikasyon oranları, postoperatif ağrı, iyileşme süresi ve rekürrens oranları cerrahi tedavide daha yüksektir. Bu dezavantajlarına rağmen, termal ablasyonun başarısız olduğu durumlarda, trunkal venin ileri derecede geniş (>1,5-2 cm) ya da tortiyöz olduğu durumlarda veya çok yüzeysel yerleştiği durumlarda cerrahi tedavi hala gerekli olabilmektedir.

3.Termal Ablasyon

1980 li yılların ortasında Doppler USG'nin geliştirilmesiyle venöz reflü, farklı reflü paternleri ve hedef damarın boyutunu belirleyebilme yeteneğinin ortaya çıkmasıyla

varis tedavisinde yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Venöz doppler USG'den sonra varisli damarların tedavisindeki en büyük devrim 1990' ların sonunda endovenöz termal ablasyonun bulunması olmuştur. 2001 yılında Navarro ve Min Endovenöz lazer ablasyonu, 2002 yılında ise Weiss Radyofrekans (RF) ablasyonu ilk kez rapor etmişlerdir (6,7). Bu iki tedavi yöntemi endovenöz termal ablasyon yöntemleri olarak tanımlanmış ve Amerikan Venöz Forum tarafından birinci basamak tedavi yöntemi olarak tanımlanmıştır (8,9).

Her iki teknikte anestezi yapıldıktan sonra VSM ve VSP'ye USG eşliğinde bir iğne ile girilir ve kılavuz tel Safenofemoral junction (SFJ)'a kadar ilerletilir. Tel üzerinden vasküler kılıf yerleştirilir ve lazer veya radyofrekansa ait prob bu kılıf aracılığıyla hedef bölgeye yollanır. Lazer ya da RF fiberi SFJ veya Safenopopliteal junction (SPJ)'ın 1-2 cm inferioruna gelecek şekilde yerleştirilir. Daha sonra izotonik mayi içinde adrenalin, bikarbonat ve lidokain konularak hazırlanan karışım Tümesan anestezi olarak uygulanır. Daha sonra RF ya da lazer jeneratörü çalıştırılıp fiber uygun hızda geri çekilerek ven ablate edilir. Operasyon sonrası rutin olarak elastik bandaj veya orta basınçlı kompresyon çorabı önerilmektedir.

Bu prosedürler nedeniyle, safen sinir hasarına bağlı parestezi, ağrı, yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu (DVT), yüzeysel dokuda yanık hasarı, ekimoz, hematom gibi sorunlar ortaya çıkabilir (10).

Endovenöz lazer ve RF ablasyonun teknik ve klinik sonuçları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (11). Her iki teknikte de, ablate edilen safen vendeki oklüzyon başarısı 1. yılda %90'ın üzerinde, 3-5. yıllarda ise %90'lar da bildirilmektedir (12,13,14). Endovenöz RF ablasyon ile ligasyon/strippingin (EVOLVEs) karşılaştırıldığı bir çalışmada, konvansiyonel ven stripping yöntemine kıyasla RF ablasyonun daha erken günlük yaşam ve iş yaşamına dön-

me ile birlikte daha az ağrı ve daha iyi kozmetik sonuçlar ile önemli avantajlar sağladığı gösterilmiştir (15). Van den Bremer ve ark.'nın 403 bacağına uyguladıkları endovenöz lazer ablasyon sonuçlarına göre, tedavi sonrası yapılan altı haftalık takipte, büyük safen vende %93,7 oranında tam oklüzyon, %4 oranında kısmi oklüzyon ve %2,3 oranında ise rekanalizasyon saptanmıştır (16).

Buhar ablasyon yöntemi de yeni olmasına rağmen termal ablasyon yöntemlerinden biridir. Buhar ablasyon yönteminin yapılan çalışmalarda 6 aylık ve 1 yıllık %96-%83 oranında oklüzyon oranları vardır (17).

4.Siyanoakrilat Ablasyon

Varis tedavisinde siyanoakrilatın ilk insan kullanımını 2013 yılında rapor eden Almeida ve arkadaşlarıdır (18). Daha sonra iki yıllık sonuçları açıklamışlardır. Siyanoakrilat tedavisinin ana avantajları termal ablasyon yöntemi olmaması, tümesan anestezi gerektirmemesi ve işlem sonrası kompresyon çorapları gerektirmemesidir.

İşlem olarak yine USG eşliğinde iğne girildikten sonra kılavuz tel SFJ'a kadar ilerletilir. Kılavuz tel üzerinden vasküler kılıf yerleştirilir ve SFJ'ın 1-2 cm inferiorundan başlanarak siyanoakrilat enjeksiyonu safen vene aralıklarla gerçekleştirilir.

Siyanoakrilat ablasyonu ile yapılan ilk çalışmada 38 hastanın iki yıl sonunda %92 oranında oklüzyon oranına ulaştığı elde edilmiştir (18,19,20). Proebstle ve arkadaşları siyanoakrilat ablasyonu ile ilgili ilk prospektif çalışmayı yayınlamışlar ve 1 yıl sonunda %92.9 oklüzyon oranı saptamışlardır (21).

Siyanoakrilat ve Radyofrekans ablasyon sonuçlarının karşılaştırıldığı 222 hastalık VeClose çalışmasında 2 yıl sonunda benzer sonuçlar elde edilmiştir (22). Yine siyanoakrilat ve lazer ablasyonun sonucunun karşılaştırıldığı 308

hastalık bir çalışmada siyanoakrilat ablasyonun operasyon süresinin daha kısa olduğu, lazer grubunda 7 hastada kalıcı parestezi gelişmesine rağmen siyanoakrilat grubunda gelişmediği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada oklüzyon oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (23).

5.Mekanokimyasal Ablasyon

Mekanokimyasal ablasyon 3500 rpm hızla dönen endotelial hücrelere mekanik hasar veren bir tel ve aynı seansta kimyasal hasar oluşturan sklerozan madde enjeksiyonundan oluşan, varis tedavisinde yeni minimal invaziv bir tekniktir. İlk olarak Elias ve Raines tarafından 2012 yılında rapor edilmiştir (24).

Mekanokimyasal ablasyonla(MOCA) ilgili ilk sonuçlar 29 hastada 8 ay sonunda %97 oklüzyon oranıyla tanımlandı. Bishawi ve arkadaşları MOCA ile ilgili ilk prospektif çok merkezli çalışmayı yaptılar ve sonucunda 126 hastada 1.haftada %100, 3.ayda %98 ve 6.ayda %94 oklüzyon oranlarına ulaştılar (25).

MOCA ve RF ablasyonun karşılaştırıldığı 460 hastalık MARADONA çalışması sonucunda her iki yöntemin eşit başarı oranlarına sahip olmasına rağmen MOCA yönteminde postoperatif ağrının daha az olduğu görülmüştür (26). MESSI çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (27).

6.Ultrason Kılavuzlu Köpük Skleroterapi

Skleroterapi basit ve etkili bir işlem olmasının yanı sıra işlem sonrası komplikasyonlarının az olması ve kısa sürede iyileşme sağlaması nedeniyle son yıllarda popülerlik kazanmıştır (28,29). Köpük skleroterapi bir miktar hava ile sklerozan maddenin belirli oranlarda karıştırılarak variköz venin içine enjekte edildiği bir tedavi yöntemidir. Ultrason kılavuzlu köpük skleroterapi geleneksel sıvı skleroterapinin bir varyantı olup hava-sıvı karışımı ultrason

eşliğinde variköz vene enjekte edilir ve sıvı skleroterapiye göre çok daha etkilidir.

Figueiredo ve arkadaşları Ultrason kılavuzlu köpük skleroterapi sonrası ağrı, ödem ve inflamasyonda iyileşme saptadılar (30). Kronik venöz ülser iyileşmesinde de ultrason kılavuzlu köpük skleroterapi uygulaması sonrası belirlenen iyileşmeler gözlenmiştir. 27 vakalılık bir çalışmada kronik venöz ülseri olan hastalardan ultrason kılavuzlu köpük skleroterapi sonrası 1 ay içinde %79'unun tamamen, 6 ay içinde %96'sının tamamen iyileştiği saptanmıştır (31).

Safen reflü tedavisinde 580 bacakta lazer, RF, cerrahi ve US altında köpük skleroterapiyi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, köpük skleroterapi sonrası 1.yılda rekanalizasyon oranı %16,3 iken lazer ve cerrahi sonrası %4,8, RF sonrası %5,8 olarak bildirilmiştir (32). Tedavi başarısındaki bu düşüklük nedeniyle, safen veni kapatma amaçlı köpük skleroterapi çok tercih edilmemektedir. Ancak herhangi bir nedenle termal ablasyonun uygulanamadığı durumlarda akıldaki bulundurulması gerekli alternatif bir tekniktir.

SONUÇ:

Venöz yetersizlik ve varis tedavisi son yıllarda çok hızlı bir değişim göstermiş olup günümüzde klasik cerrahi tedavi yerini, çok büyük oranlarda, hastaneye yatış ve genel anestezi gerektirmeyen, minimal invaziv endovenöz tekniklere bırakmış durumdadır.

Sonuç olarak bahsettiğimiz yeni nesil minimal invaziv tedavi yöntemlerinin henüz uzun dönem sonuçları çok net olmasa da kısa ve orta dönemde klasik cerrahi yöntemlere benzer nüks, ve başarılı sonuç oranları bu metodları artık kabul edilebilir seçenekler arasına sokmuştur.

KAYNAKÇA

1. Jones RH, Carek PJ. Management of varicose veins. *Am Fam Physician* 2008;78:1289-94.
2. Scott Te, Lamorte Ww, Gorin Dr, Menzoian Jo. Risk Factors For Chronic Venous İnsufficiency: A Dual Case-Control Study. *J Vasc Surg* 1995;22:622-8.
3. Allegra C, Antignani Pl, Carlizza A. Recurrent Varicose Veins Following Surgical Treatment: Our Experience With Five Years Follow-Up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:751-6.
4. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volontè M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 2007;46:322.
5. Köksal C, Alsalehi S, Kocamaz Ö, Sunar H. Treatment of Chronic Venous Insufficiency (Kronik venöz yetmezlik tedavisi). *Kosuyolu Heart J* 2010;13:28-33.
6. Navarro L, Min RJ, Boné C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins- preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2001;27:117-22.
7. Weiss RA, Weiss MA. Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2-year follow-up. *Dermatol Surg* 2002;28:38-42.
8. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53:2-48.
9. Marsden G, Perry M, Kelley K, Davies AH. Diagnosis and management of varicose veins in the legs: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013;347:4279.

10. Morrison N. Laser treatment of the incompetent sapheno-us vein. In: Gloviczki P, Dalsing MC, Eklöf B, Moneta GL, Wake-field TW (eds). Handbook of Venous Disorder. Third edition. American Venous Forum. London: Edward Arnold; 2009;37:418-28.
11. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta analysis. J Vasc Surg 2009; 49: 230-9.
12. Brown KR, Rossi PJ. Superficial venous disease. Surg Clin North Am 2013; 93: 963-82.
13. Gloviczki P, Gloviczki ML. Guidelines for the management of varicose veins. Phlebology 2012; 27: 2-9.
14. Oğuzkurt L. Endovenous laser ablation for the treatment of varicose veins. Diagn Interv Radiol 2012; 18: 417-22.
15. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, et al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVE Study). J Vasc Surg 2003;38:207-14.
16. van den Bremer J, Joosten PP, Hamming JF, Moll FL. Implementation of endovenous laser ablation for varicose veins in a large community hospital: the first 400 procedures. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;37(4):486-91.
17. Milleret R, Huot L, Nicolini P, Creton D, Roux AS, Decullier E, et al. Great saphenous vein ablation with steam injection: results of a multicentre study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2013;45:391-6.
18. Almeida JI, Javier JJ, Mackay E, Bautista C, Proebstle TM. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2013; 1(2): 174-80.
19. Radak D, Djukic N, Neskovic M. Cyanoacrylate embolization: a novelty in the field of varicose veins surgery. Ann Vasc Surg 2019; 55: 285-91.

20. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay EG, Bautista C, Cher DJ, Proebstle TM. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology* 2015; 30(6): 397-404.
21. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3:2-7
22. Kolluri R. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous vein. *Charing Cross Symposium*, 26-29 April, 2016; London, UK; 2016.
23. Bozkurt AK, Yılmaz MF. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology* 2016;31:106-13.
24. Elias S and Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology* 2012; 27: 67–72.
25. Bishawi M, Bernstein R, Boter M, et al. Mechanochemical ablation in patients with chronic venous disease: a prospective multicenter report. *Phlebology* 2014; 29: 397–400.
26. vanEekerenRR,BoersmaD,HolewijnS,etal.Mechanochemical endovenous Ablation versus RADiOfrequeNcy Ablation in the treatment of primary great saphenous vein incompetence (MARADONA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 121.
27. Boersma D, van Eekeren RR, Kelder HJ, et al. Mechanochemical endovenous ablation versus radiofrequency ablation in the treatment of primary small saphenous vein insufficiency (MESSI trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 421.
28. Rabe E, Otto J, Schliephake D, Pannier F (2007) Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardisedpolidocanol foam (ESAF): A randomised controlled multicentre clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2: 238-245

29. Yamaki T, Nozaki M, Iwasaka S (2004) Comparative study of duplex guided foam sclerotherapy and duplex guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *DermatolSurg* 30: 718-22.
30. Figueiredo M, Araujo S, Barros Jr N, Miranda Jr F (2009) Results of surgical treatment compared with ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with varicose veins: A prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38: 758-763.
31. Ceratti S (2011) Ultrasound-guided foam sclerotherapy in the treatment of chronic venous insufficiency. *Radiol Bras* 44: 167-171.
32. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great sphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011; 98: 1079-87.



Bölüm 21

MALESMA TEDAVİSİNDE BİTKİSEL YAĞLARI İÇEREN KLASİK EMÜLSİYON TASARIMI

Mustafa Kutlu KAYTAN¹

¹ Serbest Eczacı, Yüksek Lisans Mezunu ve Yan Dal Öğrencisi, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Fitoterapi, Kozmetoloji Bölümleri, Eskişehir, kaytanecz@hotmail.com

1. Giriş

İlaç ve kozmetolojisanayileri satış verilerine göre ciltte oluşan kahverengi lekeler hastaların ve kozmetik kullanıcılarının en çok rahatsızlık duyduğu konuların başında gelmektedir. Özellikle güneş ışığı etkisi ve yaşlanma sebebiyle oluşan cilt lekeleri, kişilerde mutsuzluk ve çözüm arayışlarına yol açmaktadır. Yüz ve vücudun diğer kısımlarında beliren bu kahverengi lekeler, çözüm üretilemezse hastaların yaşam kalitelerini ve mutluluklarını düşürmektedir. Farmasötik Teknoloji ve Kozmetolojide melasma olarak da adlandırılan bu leke problemi için çeşitli etkin maddelerle formülasyonlar geliştirmesiyle bu konuda çözüm amaçlı çeşitli seçenekler ortaya çıkmıştır. Tirozinaz inhibitörleri, melanozoma transferini azaltan ajanlar, bakır iyonları ile şelat oluşturan etkin maddeler ve kimyasal soyucular gibi gruplar melasma tedavisinde çok etkili sonuçlar sunmaktadır. Bu grupların içindeki bazı etkin maddeler bitkisel kökenli iken, diğerleri sentetik olarak geliştirilmiş ve etki/yan etkileri incelenerek tasarlanmış gruplardır. Örnek olarak hidrokinon bitkisel olmayan ve tirozinaz inhibitörü olarak melasma tedavisinde çok etkili bir etkin madde iken yan etki olarak eritem ve kontakt dermatit yapması sebebiyle arbutin isimli bitkisel bir hidrokinon türevi ilgi odağı haline gelmiştir. Arbutinin aynı hidrokinon gibi tirozinaz inhibitörü olarak etki göstermesi ve yan etkilerinin az olması dikkat çekici bir unsurdur. Bu bağlamda hem sentetik hemde bitkisel kökenli etkin maddelerin etki mekanizmaları, yan etkileri ve taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi noktasında yapılacak çalışmalar, çözüm açısından hayati önem arz etmektedir.

2. Cilt Yaşlanması

1. **İntrinsik Yaşlanma** (zamana bağlı olarak doğal yaşlanma):

Çevresel kabul edilmeyen, genetik sebeplerle ve hücre yenilenmesinin yavaşlamasıyla başlayıp durmasıyla devam eden dönemdir.

2. Ekstrinsik Yaşlanma (zamandan bağımsız çeşitli etkenlere bağı):

Çevresel faktörler, iklim, güneş ışınları veya deriyle temas eden ürünlerin bilinçsiz kullanımı ile oluşur.

İki yaşlanma tipinde de cilt nemini kaybederek kurur, ayrıca ileri yaşlarda hormonal nedenler ile deride bağ dokusu proteinleri azalır.Özellikle dış etmenlere bağı olarak deri renginde görülen değışim epidermisin kalınlığına, deri tabakasında bulunan pigment hücrelerinin yoğunluğuna, tipine ve içeriğine göre oluşur. Özellikle UV ışınlarına bağı olarak gelişen bronzlaşma sonucu kişide istemsiz bir deri rengi ortaya çıkar. Bu tip renk değışikliği geçici olup deri zaman içinde eski durumuna geri döner.Hiperpigmentasyon, melanin sentezinin farklı nedenlere bağı olarak artması ile epidermis tabakasında leke oluşması olarak tanımlanır. Depigmentasyon maddelerin temel görevi ise epidermistekimelanositöz ve melanozun önlenmesidir.

3.Hiperpigmentasyon ve Hipopigmentasyon

Deride temel olarak dört pigment bulunur (Harry, 1973). Bunlar:

- **Melanin:** kahverengi renklidir ve epidermiste bulunur.
- **Oksihemoglobin:** kırmızı renk verir ve dermisteki kılcal kan damarlarında bulunur.
- **İndirgenmiş hemoglobin:** mavimsi kırmızı renk verir ve dermis tabakasındaki venleriçinde bulunur.
- **Karoten:** sarı renk verir, derinin subkutan tabakasında bulunur.

Epidermisin bazal tabakasında yer alan melanosit hücreleri tarafından üretilen melanin cilt yaşlanması ve lekeler açısından en önemli pigmentdir. Melanin pigment karışımında eu-melanin ve feomelaninbirlikte bulunur. Eumelaninpolimerik yapılu olup moleköl ağırlığı yüksektir ve

siyahtan kahverengiye değişen melanin rengini ifade eder. Feomelanin ise, sarı kırmızı renkli olup alkali ortamda çözünür. Deride bu iki tip melanin karışım halinde bulunur. Deride melanin sentezi tirozin aminoasidinden başlar. L-tirozin bakır içerentirozinaz enzimi ile oksitlenerek önce DOPA daha sonra da dopakinon bileşiğine dönüşür. Devam eden süreçtenon-enzimatikoksidasyon zinciri ile dopakinsondan bir seri indol türevi oluşup melanin kompleksi ortaya çıkmaktadır.

Derideki pigmentasyon bozukluğu iki şekilde gerçekleşir.

1. Hipopigmentasyon

Melanin üretiminin yeterince olmaması veya yok olması sonucu oluşur. Albinizm ve vitiligo hastalıkları bu duruma örnek olarak verilebilir.

2. Hiperpigmentasyon

Melanosit hücrelerinin artması sonucu oluşan melanositoz veya melanin miktarının artmasına bağlı olarak görülenmelanoz(Preetha&Karthika, 2009) hiperpigmentasyon sebebidir.

Hiperpigmentasyon olarak adlandırdığımız bu durum çeşitli etkin maddeleri taşıyan taşıyıcı sistemler tasarlanarak hazırlanan, ilaç ve kozmetik formülasyonlarıyla tedavi edilebilir. Burada kullanılan çeşitli etkin maddeler yapılarına göre şu şekildedir ((Zhu&Zhang, 2006; (Briganti,-Gamer&Picardo, 2003);

Hiperpigmentasyonu giderici maddeler (Depigmanmaddeler)

1. Fenolik Bileşikler

- a. Hidrokinon
- b. Hidrokinonunmonobenzil eteri
- c. 4-Metoksi fenol
- d. 4-Hidroksianisol

2. Fenolik olmayan bileşikler

- a. Kortikosteroid
- b. Tretinoin
- c. Azelaik asit
- d. Kojik asit
- e. N-asetilsistein

Ayrıca bu etkin maddeler etki mekanizmalarına göre sınıflandırılır. Kojik asit, hidrokinon, askorbik asit, elajik asit ve arbutin gibi maddeler tirozinaz enzimini inhibe etki ederken, glikolik asit, rezorsinol ve salisilik asit ise kimyasal soyma ile yüzeysel lekeler için depigmanetki gösterir.

Başlıca Depigman Etkin Maddeler şu şekildedir;

Arbutin

Depigmentasyon ürünlerinde %3 konsantrasyonda kullanılan arbutin *Vaccinium vitis-idaea* bitkisinden elde edilen glukonopiranozittir. Mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonunu etkilemeden tirozinaz etkinliğini azaltır ve melanozom oluşmasını inhibe eder (Draelos, 2008).

Kojik Asit

Kojik asit (5-hidroksimetil-4H-piran-4-on) *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Acetobacter* türlerinden elde edilir. Kojik asit bakır ile bağlanarak tirozinaz etkinliğini önler ve deri beyazlatıcı etkinlik gösterir (Gao&Zhang., 2008).

Elajik Asit

Bir polifenol olan ve çilek, üzüm, ıtır, yeşil çay, okaliptüs ve ceviz gibi pek çok bitkide bulunan elajik asit tirozinaz enziminin etkin bölgesindeki bakırla şelat oluşturarak bu enzimin inhibisyonunu sağlar. Elajik asit aynı zamanda güçlü bir antioksidan maddedir.

Hidrokinon

Hidrokinon (1,4-dihidroksibenzen), tirozinaz enziminin inhibisyonu yoluyla DOPA'nın melanine dönüşümünü önler, RNA ve DNA sentezini inhibe eder, melanositlerin yı-

kımını sağlar ve melanin pigmentinin üretimini azaltır. %4 veya daha yüksek konsantrasyonda hidrokinon içeren ürünler deride iritan etki gösterebilir ve temas dermatite neden olabilir(Zhai&Maibach, 2009). Hızla okside olur, aktivitesi azalır ve ürünün rengi koyu sarı veya kahverengiye döner.

Azelaik Asit

Azelaik asit, Pityosporum ovale kültüründen izole edilen dokuz karbonlu bir dikarboksilik asittir. Tirozinaz, mitokondriyaloksidoredüktaz etkinliğini ve DNA sentezini inhibe ederek etkinlik gösterir. %15-20 konsantrasyonda kullanılır. Benzer şekilde, rozasenin tedavisi için %15 konsantrasyonda azelaik asit içeren jel formülasyonu kullanılır.

Aloesin

Aloevera bitkisinden elde edilir ve tirozinazın kompetitif inhibitorüdür ayrıca tirozinazhidroksilaz ve DOPA oksidaz etkinliğini de inhibe eder(Gillbro&Olsson, 2011).

Tretinoin (Retinoik Asit)

Tretinoin, tirozinaz enziminin transkripsiyonunu ve dopakrom dönüşüm faktörünü inhibe ederek melanin sentezinikesintiye uğratar. Aynı zamanda, keratinosit pigment granüllerini dağıtarak, pigment transferini engelleyerek ve epidermal döngüyü hızlandırarak pigment kaybına neden olur. %0.05- 0.1 konsantrasyonda kullanılırken yan etki olarak yanma, batma, eritem, pullanma ve kuruma yapabilir(Gupta&Gover., 2006).

α -Tokoferol

α -Tokoferol ve türevleritirozinaz enzimini ve epidermalmelanositlerdekimelanojeneziinhibe ederken antioksidan özelliğe de sahiptir (Zhu&Zhang, 2006).

Askorbik Asit

Askorbik asit tirozinaz enziminin etkin bölgesinde bakır iyonu ile etkileşerek etkinlik gösterir, sulu çözeltisinde kolayca okside ve dekompoze olur ve kararlılık sorununu vardır. Ayrıca hidrofilik yapısı nedeniyle deriye penetrasyonu zayıftır.

α -Lipoik Asit (Tioktik Asit)

Bakır iyonu ile Şelat oluşturarak tirozinaz etkinliğini inhibe edici etki gösterir.

Meyan Kökü Ekstresi

Ciltteki kırmızılık ve postinflamatuarhiperpigmentasyonun azaltılmasında etkindir. Meyan kökü ekstresinde bulunan etkin bileşikler likuiritin ve izolikuertinflavonoit içeren glikozittir ve melanini dağıtarak deri rengindeki açılmayı indükler. Ayrıca yine meyan kökü ekstresinde bulunan etkin madde glabridin, sitotoksisite göstermeden melanositlerintirozinaz etkinliğini inhibe eden bileŐiktir. UVB'nin indüklediği pigmentasyonu ve eritemi de inhibe ettiği gösterilmiştir.

Niasinamid

Niasinamid, bir vitamin B3 türevidir ve transepidermal su kaybını azaltan ve derinin engel işlevini arttıran niasinamid,aynı zamanda melanozomunepidermalkeratinositlere transferini de inhibe eder. Bütün cilt tipleri için önemli bir depigman olan niasinamid, %5 konsantrasyona kadar uygulanmaktadır(Rendon, Vazquez&Zhang, 2014).

α -Hidroksi Asitler (Aha)

AHA'lar post-inflamatuarhiperpigmentasyon, güneşe bağlı lentijin ve melazma gibi pigmentasyonlu lezyonların iyileştirilmesinde epidermisteki yeniden yapılanma ve hızlanmış deskuamasyon (deri dökülmesi) sonucu oluşan hızlı pigment dağılımı etkisiyle de kullanılmaktadır. Laktik asit ve glikolik asit ayrıca melanositlerdetirozinaz enzimi inhibisyonu yoluyla melanin oluşumunu doğrudan engelleyerek de renk açıcı etkidedir (Zhu&Zhang, 2006).

Deri rengini açıcı ürünler yaşlanma karşıtı kozmestik ürünler arasında önemli yere sahiptir ve depigmentasyon etkili ürünlere tüketicinin giderek artan talebi söz konusudur. Bu rnlerin seçiminde ürünün kararlılığı, etkinliği ve güvenilirliği titizlikle değerlendirilmesi gereken önemli konulardır.

KAYNAKÇA

- Briganti, S., Gamera, E., Picardo, M. (2003). Chemical and Instrumental Approaches to Treatment of Hyperpigmentation. *Pigment Cell Res*, 16: 101-10.
- Draelos, ZD. (2008). The Cosmeceutical Realm. *Clinics in Dermatology*, 26:627-32.
- Gao, XH., Zhang, L., Wei, H., Chen, HD. (2008). Efficacy and Safety of Innovative Cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*, 26:367-74.
- Gillbro, JM., Olsson, MJ. (2011). The Melanogenesis and Mechanisms of Skin Lightening Agents-existing and New Approaches. *International Journal of Cosmetic Science*, 33:210-21.
- Gupta, AK., Gover, MD., Nouri, K., Taylor, S. (2006). The Treatment of Melasma: A Review of Clinical Trials. *J Am Acad Dermatol*, 55:1048-65.
- Harry, RG. (1973). *Skin Lightener or Bleachers*. Harry's Cosmetics. 6th, ed. London: Leonard Hill Books, p.245-75.
- Preetha, JP., Karthika, K. (2009). Cosmeceuticals an Evolution. *International Journal of Chem Tech Research*, 1(4):1217-23
- Rendon, MI., Vazquez, Y., Micciantuono, S. (2014). Cosmeceutical Skin Lighteners. Farris PK, ed. *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice*. UK: Wiley Blackwell, p.218- 25.
- Zhai, H., Maibach, HI. *Skin Whitening Agents*. Barel AO, Paye M, Maibach HI. (2009). eds. *Barel Handbook of Cosmetic Science and Technology 3rd Ed*. New York, USA: Informa Healthcare, p.587-95.
- Zhu, WY., Zhang, RZ. *Skin Lightening Agents*. Draelos ZD, Thaman LA. (2006). eds. *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*. New York: Taylor & Francis, p.205-17.



Bölüm 22

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON BÖLÜMÜ ÖĞRENCİLERİNİN MESLEKLERİ HAKKINDAKİ MEMNUNİYET DÜZEYLERİ

*Müşerref SEDEF*¹

*Didem ÇEVİK*²

1 Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü muserref.sedef@ksbu.edu.tr

2 Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fa-
kültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü didem.cevik@ksbu.edu.tr

Giriş

Fizyoterapistler, kişilerin maksimum hareket ve fonksiyonel yeteneğini geliştirmek, sürdürmek ve onarmak için hizmet sağlayan ve hayatlarının herhangi bir döneminde, yaşlanma yaralanma, hastalıklar, bozukluklar, durumlar ve çevresel faktörler sebebiyle hareket ve fonksiyonları tehdit altında olan kişilere yardım eden sağlık personelleridir (Özdinçler, 2016)

Dünya’da, 60 yaş ve üzeri nüfusun 2030 yılında 1,4 milyar ve Türkiye’de 15 milyonolacağı ve yaşlı nüfus oranının Dünya’da %32’ye, Türkiye’de %16’ya yükseleceği; genç nüfusun yaşlı nüfusun gerisinde kalacağı beklenmektedir.(Web: www.yasliliksurasi.gov.tr).Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı

Yaşla birlikte fizyolojik olarak vücut fonksiyonlarında negatif bir değişim meydana gelir. Fakat bu değişim her zaman takvim yaşıyla paralel bir hız eğilimi göstermez. Bu yüzden aynı yaşlardaki bireylerin fiziksel kapasiteleri farklılık gösterebilir. Bu durum yaşın ilerlemesiyle oluşan fonksiyonel değişikliklerin hızının kontrol edilebilir olduğunu vurgulamaktadır (<http://www.sporhekimligi.com/yaslilikvespor.php>.13). Egzersiz, planlanan ve yapılandırılan tekrarlı hareket olarak tanımlanır ve sağlığın önemli bir komponentidir ve kişilerin yaşamında birçok değişiklikleri beraberinde getirirken kişiye özel iyilik halini ve yaşam kalitesini de artırır. Yaşlılara uygulanan egzersiz programları fiziksel uygunluğu, çevikliği, kas kuvvetini, esnekliği, kemik sağlığını geliştirirler ve kardiyovasküler ve respiratuar fonksiyonların, aktivite toleransının, kognitif fonksiyonların gelişmesine ve düşmelerin önlenmesine ve kişinin bağımsızlığında artmaya ve fonksiyonel engelliliğinin azalmasına yardımcı olur (Kıray, 2010;Wan, Wong 2014). Giderek yaşlanan bir dünyada yaşlılıkla birlikte görülen fonksiyonel kayıpların hızını kontrol edebilmek için aktif yaşlanmada fizyoterapistler çok önemli bir yere sahiptir.

Ülkemizde Fizyoterapi mesleğinin tanımı 1219 sayılı yasanın Geçici 13/b maddesiyle(26.04.2011 gün ve 27916 sayılı resmi gazetede yayımlanan 6225 sayılı kanunun. 9. maddesiyle kanuna eklenmiştir) yapılmıştır.

“Fizyoterapist; fizyoterapi alanında lisans eğitimi veren fakülte veya yüksekokullardan mezun sağlık meslek mensubudur.

Fizyoterapist; hastalık durumları dışında, kişilerin fiziksel aktivitelerini düzenlemek ve hareket kabiliyetlerini arttırmak için mesleğiyle ilgili ölçüm ve testleri yaparak kanıta dayalı koruyucu ve geliştirici protokolleri belirler, planlar ve uygular. Hastalık durumlarında ise fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tabibin veya uzmanlık eğitimleri sırasında fiziksel tıp ve rehabilitasyon rotasyonu yapmış veya uzmanlık sonrasında ilgili dalın rotasyon süresi kadar fiziksel tıp ve rehabilitasyon eğitimi almış uzman tabiplerin kendi uzmanlık alanları ile ilgili teşhisine ve tedavi için yönlendirmesine bağlı olarak hastaların hareket ve fiziksel fonksiyon bozukluklarının ortadan kaldırılması veya iyileştirilmesi amacıyla gerekli uygulamaları yapar. Hastaların tedavisi yönünden rehabilitasyon ekibinin diğer üyeleri ile işbirliği içinde çalışır ve tedavinin gidişi hakkında ilgili uzman tabibe bilgi verir” olarak tanımlanmıştır.

Türkiye Fizyoterapistler Derneğinin(TFD.) belirlediği esaslara göre Fizyoterapistler; sağlıklı kişilerde sağlığın korunması ve geliştirilmesini sağlarken, hastalık durumlarında fizyoterapi rehabilitasyon yöntemlerini kullanarak kişinin eski durumuna dönmesi ve iyileşmesine destek olurlar. Fizyoterapistlerin, felç geçirmiş birinin yeniden yürümesi, beli ağrıyan bir kişinin eskisi gibi hareket edebilir hale gelmesi, yaşlanmakta olan bir kişinin kas ve kemik sağlığının korunması, sakatlanan bir sporcunun sahalara geri dönmesi ya da engelli bir çocuğun oturmaya, yürümeyi öğrenmesi gibi hedefleri vardır. Fizyoterapistler 7’den 70’e bütün yaş grupları ve pek çok hastalık için tedavi seçenek-

leri sunabilir, daha kaliteli bir yaşam için kişilere destek olabilirler(TFD, 2018).

Sağlık alanında önemli yere sahip olan fizyoterapistler lisans eğitimleri sırasında mesleğin önemini, meslek sevgisini, aidiyat duygusunu edinirler. Eğitim hayatında mesleğinin farkında olan bireyler meslek hayatlarında da mesleklerini severek yapar ve daha kaliteli hizmet sunarlar.

Üniversiteler; bilimsel ve teknik bilginin oluşturulup geliştirildiği ve bunların toplumun kalkınıp yaşam kalitesinin artırılmasında öncülük ettiği yerlerdir. Üniversitelerin insan kaynağının geliştirilmesi, kültürel gelişme, ekonomik politikaların araştırılarak ekonomik gelişme, elde edilen bilimsel ve teknik bilgilerin sanayiye aktararak sanayinin geliştirilmesi ve dolayısıyla toplumun kalkınması üzerine etkileri vardır(Naralan ve Kaleli,2012).

Ulusal ve uluslararası düzeyde her alanda etkisini fazlasıyla hissettiren rekabet ortamı yükseköğretim kurumlarında da bir yarışa neden olmaktadır. Toplumların ekonomik, sosyal, kültürel, teknolojik ve bilimsel kalkınmasında en önemli role sahip olan üniversiteler rekabet ortamında ayakta kalabilmek için son derece nitelikli ve kaliteli öğrenci yetiştirerek kalite standartlarını yakalamak zorundadır(Kahraman, Saraç & Kaya, 2017). Günümüzde üniversitelerin sayılarındaki artışa bağlı olarak öğrenci sayılarının artması da yükseköğretim kurumlarını eğitim kalitesi ve öğrenci memnuniyetinin sağlanması konularında önem vermeye yöneltmiştir. Üniversite öğrencilerinin beklentilerini anlamak ve onlara cevap vermek çok önemlidir.

Memnuniyet kavramına literatürde, daha çok iş doyumunu ve yaşam doyumunu şeklinde ele alınıp araştırıldığı görülmektedir (Gülcan, Kuştepe & Aldemir, 2002, Balcı & Kırca,2013). Bir ürün veya hizmetin müşterilerin beklentilerini karşılayacak şekilde yerine getirilmesi olarak tanımlanan müşteri memnuniyeti üniversitelerde rekabette üstünlük sağlamaktadır. Öğrencilerin okudukları üniversite-

teden duydukları memnuniyet sağlık ve başarılarını olumlu yönde etkilemekte; memnuniyetsizlik ise tüm yaşantısını olumsuz etkilemekte, sürekli başarısız, şikayetçi gergin olmalarına neden olmaktadır(Ovalı, 2005).

Üniversitelerinden memnun olan öğrenciler ailelerine, çevrelerine ve buldukları ortamlara üniversiteleriyle ilgili güzel bilgiler vererek okullarının daha çok tercih edilebilir hale gelmelerini sağlayacaklardır. Bu nedenle üniversiteler öğrencilerin memnuniyeti için onların gereksinmelerini ve beklentilerini önceden öngörerek en kaliteli hizmeti en hızlı şekilde verme çabası içine girmişlerdir. Üniversitelerdeki asıl amaç öğrenci memnuniyetsizliğini minimum seviyede tutarak memnuniyeti maksimum seviyeye çıkarmaktır (Şahin, 2009).

Çalışmamızın amacı; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde okuyan birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü sınıf öğrencilerinin Fizyoterapi mesleği ile ilgili memnuniyet düzeylerini araştırarak memnun olmadıkları yönleri tekrar kontrol ederek düzenlemektir.

Yöntem ve Gereçler

Çalışma; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde 2018-2019 bahar döneminde okuyan öğrenciler ile gerçekleştirildi. Çalışma için fakülte yöneticileri ile görüşülerek gerekli izinler alındı. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.04.2019 tarih ve 2019/05 sayılı kurul kararı ile onaylandı. Araştırma, tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır. Öğrencilerin mesleki memnuniyet düzeyleri çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü öğrencilere uygulanan “Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Öğrencilerinde Memnuniyet Düzeyleri Anketi” tarafından incelenmiştir.

“Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Öğrencilerinde Memnuniyet Düzeyleri Anketi” katılımcıların mesleki memnuniyet düzeylerini ölçen 25 soruyu içermektedir. Anket, beşli likert tipi ölçek sorularından oluşmaktadır her bir sorunun karşısında (1)Kesinlikle katılmıyorum (2)Katılmıyorum (3) Kararsızım (4)Katılıyorum (5)Kesinlikle katılıyorum seçenekleri bulunmaktadır. Sınıf ortamında öğrencilere çalışmanın amacı ve anketin cevaplama biçimi anlatılmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilere aydınlatılmış onam formunu okuyup imzalamaları istenmiştir. Gönüllü öğrencilerle yüzyüze görüşme yöntemi ile anket uygulanması gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 385 öğrenci katılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Öğrencisi olmak ve gönüllü olarak araştırmaya katılmaktır. Katılımcıların demografik bilgilerini kaydetmek için oluşturulan formda öğrencilerin cinsiyetleri, yaşları ve sınıfları kaydedildi.

İstatistiksel analizler Statistical PackageForSocialScience (SPSS 21.0, SPSS Inc, Chicago IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümle belirlenen değişkenler için ortalama \pm standart sapma, sayımla belirlenen değişkenler için frekans ve yüzde (%)değerleri hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma,sayı ve yüzde) olarak hesaplandı.Ankette yer alan herbir maddeye verilen cevapların dağılımları yüzde olarak verildi.

Bulgular

Çalışmaya birinci sınıfta okuyan 94 (24,4%), ikinci sınıfta okuyan 95 (24,7%), üçüncü sınıfta okuyan 107 (27,8%), dördüncü sınıfta okuyan 89 (23,1%) öğrenci olmak üzere toplam 385 öğrenci katıldı. Katılımcıların

273'ü (70,9%) kadın, 112'si (29,1%) erkektir. Ankete cevap veren öğrencilerin yaş ortalamaları; $21,63 \pm 2.8$ olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların sınıflara göre cinsiyet dağılımları Tablo1 de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların cinsiyetlerinin sınıflara göre dağılımı

| Sınıf | Cinsiyet | | Toplam |
|---------|----------------|----------------|--------|
| | Kadın n (%) | Erkek n (%) | |
| 1.sınıf | 81 (86.2) | 13 (13.8) | 94 |
| 2.sınıf | 70 (73.7) | 25 (26.3) | 95 |
| 3.sınıf | 69 (64.5) | 38 (35.5) | 107 |
| 4.sınıf | 53 (59.6) | 36 (40.4) | 89 |
| Toplam | 273 (70.9) | 112 (29.1) | 385 |

Katılımcıların (n=265) %68,9'i Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünün eğitim süresinin yeterliliği; (n=271) %70,4'ü ders içeriklerinin güncelliği,(n=370)%96,1'i mezuniyet sonrasında da meslek ile ilgili gelişmeleri takip etmenin gerekliliği,(n=213)%55.3'ü bölümde öğrenci olmaktan memnun olmaları,(n=308)%80'i ailelerinin bu bölümde okumalarından memnuniyet duymaları, (n=237)%74,5' i mezuniyet sonrasında mesleklerini severek yapacakları ve (n=312)%81 mesleklerini çevrelerine söylemekten çekinmedikleri sorularına “katılıyorum” ve “kesinlikle katılıyorum” cevaplarını verdiler. Katılımcılar mesleğim çok yorucu sorusuna genellikle katılıyorum cevabını verirken, mesleğimin çok mezun vermesi motivasyonumu olumsuz etkilemektedir sorusunu büyük çoğunlukla kesinlikle katılıyorum olarak cevaplamışlardır.

Katılımcıların büyük çoğunlukla “katılıyorum” ve “kesinlikle katılıyorum” seçeneklerini işaretledikleri sorular Tablo 2 de verilmiştir.

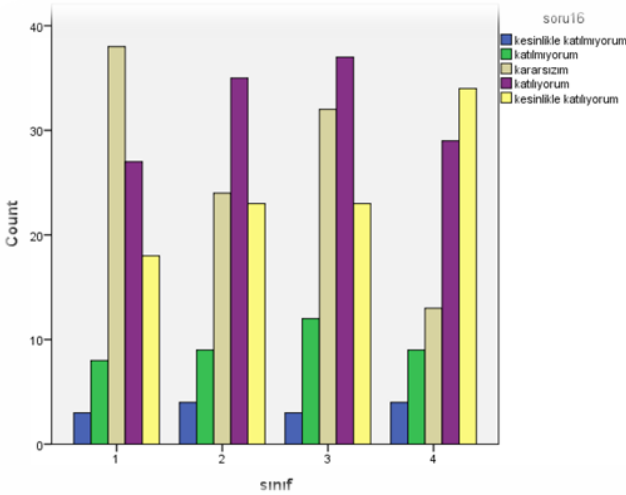
Tablo 2. Katılımcıların ilgili sorulara verdikleri cevapların yüzde dağılımları

| | Kesinlikle katılmıyorum n(%) | Katılmıyorum n(%) | Kararsızım n(%) | Katılıyorum n(%) | Kesinlikle katılıyorum n(%) |
|---|---------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|
| 5. Okulumuzun eğitim süresi yeterli buluyorum. | 30(7,8) | 41(10,6) | 49(12,7) | 140(36,4) | 125(32,5) |
| 6. Ders içerikleri güncel bilgileri içeriyor. | 13(3,4) | 32(8,3) | 69(17,9) | 152(39,5) | 119(30,9) |
| 7. Meslekte başarılı olmak için lisansüstü eğitim gerekir. | 16(4,2) | 49(12,7) | 110(28,6) | 85(22,1) | 125(32,5) |
| 8. Mezun olduktan sonra gelişmeleri takip etmemiz gerekir. | 10(2,6) | 0 (0) | 5(1,3) | 40(10,4) | 330(85,7) |
| 11. Bu bölümde öğrenci olduğum için memnunum | 48(12,5) | 43(11,2) | 81(21,0) | 122(31,7) | 91(23,6) |
| 12. Bu bölümden olmamdan ailem memnun | 16(4,2) | 25(6,5) | 36(9,4) | 137(35,6) | 171(44,4) |
| 13. Mesleğimi çevreme söylemekten çekinmiyorum | 30(7,8) | 17(4,4) | 26(6,8) | 84(21,8) | 228(59,2) |
| 14. Mesleğim başkaları tarafından biliniyor | 26(6,8) | 41(10,6) | 109(28,3) | 118(30,6) | 91(23,6) |
| 16. Mesleğim çok yorucu | 14(3,6) | 38(9,9) | 107(27,8) | 128(33,2) | 98(25,5) |
| 17. Bu mesleği severek yapacağıma inanıyorum | 16(4,2) | 7(1,8) | 75(19,5) | 141(36,6) | 146(37,9) |
| 19. Mesleğimin çok mezun vermesi motivasyonumu olumsuz etkilemektedir | 19(4,9) | 24(6,2) | 42(10,9) | 77(20,0) | 223(57,9) |
| 21. Mezun olduktan sonra mesleğimi yapmak istiyorum | 18(4,7) | 12(3,1) | 68(17,7) | 98(25,5) | 189(49,1) |

Bu tabloda Katılımcıların dersleri ile ilgili sorulara (1,2,3 ve 4.sorular), meslekleri ile ilgili sorulara (9, 10, 18, 20 ve 25. sorular) verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde, “kararsızım” ve “katılıyorum” seçenekleri arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. 1-4. ve 7. 9-10, 14-Katılımcıların iş olanakları ile ilgili sorulara (15,18,ve20,22sorular)—genellikle katılmadıklarını belirttikleri gözlenmiştir. 25 arasındaki sorulara yer verilmemiştir.

Katılımcıların “mesleğim çok yorucu” sorusuna verdikleri cevapların sınıflar arasındaki dağılımlarını grafikte gösterilmiştir.

Grafik: 16. Soruya verilen cevapların sınıflar arası karşılaştırılması



Tartışma ve Sonuç

Bu bölümde daha çok yurt içindeki araştırmalara yer verilmiş, yurt dışında yapılan araştırma bulgularına yer verilerek karşılaştırmalar yapılabilir.

Çalışmada Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Bölümü'nde okuyan lisans öğrencilerinin bölüm ve Fizyoterapi mesleği ile ilgili memnuniyet düzeylerini araştırıldı. Katılımcıların “Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Öğrencilerinde Memnuniyet Düzeyleri Anketi”ne verdikleri cevapların analizi sonucunda, bütün sınıflardaki öğrencilerin büyük çoğunluğunun özellikle bu bölümde öğrenci olmaktan kendilerinin (Katılıyorum: %31,7- Kesinlikle Katılıyorum:%23.6)ve ailelerinin memnun oldukları (Katılıyorum: %35,6- Kesinlikle Katılıyorum:%44.4) ve mesleklerini çevrelerine söylemekten çekinmedikleri (Katılıyorum: %21,8- Kesinlikle Katılıyorum:%59.2)görülmektedir. RazakÖzdinçler ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümü öğrencilerinin aileleri ve yakın çevreleri hakkındaki bakış açılarını değerlendiren soruyu genellikle “çok olumlu” diye işaretledikleri belirtilmiştir. Erden ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları fizyoterapi öğrencilerinin ve öğretim elemanlarının memnuniyet düzeylerini belirledikleri çalışma da genel memnuniyet düzeyi ve eğitim içerikleri konularında memnuniyet düzeyi en yüksek olarak bulunmuştur. Araştırma bulguları ile ilgili sonuçlar verildikten sonra yorum yapılabilir.

Ankete katılan öğrencilerden 39,5%'u ders içeriklerinin güncel bilgileri içermesi ile ilgili soruya “katılıyorum” 30,9% ise “kesinlikle katılıyorum” cevabını vermiştir. Katılımcıların 70,4% 'ü ders bilgilerinin güncel olduğunu bildirmiştir. Günümüzde teknolojik alanda yaşanan hızlı gelişmeler, küreselleşme, yaşam boyu eğitime verilen önem üniversitelerin dahil olduğu eğitim kurumları gibi birçok kurumu etkilemektedir ve bu gelişmeler neticesinde üniversiteler de diğer eğitim kurumları gibi ortaya çıkan bilgi toplumunun yapısına uygun, evrensel değerlere uygun, bilgi üretimine katkı sağlayabilen ve üretilen bilgiyi mesleği ve diğer alanlarda yaratıcı biçimde kullanabilen, nitelikli insan yetiştirmek yükümlülüğünde bulunmaktadır (Karaca, 2008). Yükseköğretimkanunumuzun 5.madde d

fıkrasında Eğitim - öğretim plan ve programları, bilimsel ve teknolojik esaslara, ülke ve yöre ihtiyaçlarına göre kısa ve uzun vadeli olarak hazırlanıp sürekli olarak geliştirilir denilmektedir. Üniversitelerin lisans eğitimi veren bölümleri bahsedilen bu nedenlerle ders müfredatlarını güncellemeli ve alanına giren kanıtlanmış bilgileri öğrencilere sunabilmelidir.

Ankette sorulan “Mezun olduktan sonra gelişmeleri takip etmemiz gerekir” sorusuna katılımcıların 85,7%’si “kesinlikle katılıyorum”, 10,4%’ü “katılıyorum” cevabını vermiştir. Katılımcıların 96,1%’i mezuniyet sonrasında da gelişen ve yenilenen bilginin takip edilmesi gerektiğine katıldıklarını belirtmişlerdir..Hızlı teknolojik, kültürel ve bilimsel gelişmeler ve değişimler, bilgideki sürekli ve hızlı değişim, bilgiye ulaşmadaki imkanların artması insanların sürekli bir eğitim ve öğretim içerisinde bulunmasına neden olmuş ve yaşam boyu öğrenmenin önemini arttırmıştır. Yaşam boyu öğrenme, insanların bilgi, beceri ve yeterliliklerini ilerletebilmeleri için kişisel, sosyal ve iş ile ilgili alanlarda yaşam boyu sürdürdükleri bütün öğretim faaliyetleridir (Çoşkun& Demirel, 2012). Öğrencilerin mezuniyet sonrasında meslekleri ile ilgili yeni bilgileri takip etmeleri, seminer, kongre ve konferanslara katılarak, bilimsel makale ve dergileri okuyarak, meslek ile ilgili bilgilerini güncellemeleri yaşam boyu öğrenimlerine devam etmeleri gerekmektedir.

Araştırma bulguları ile ilgili sonuçlar verildikten sonra yorum yapılabilir.Katılımcıların 74,5%’i fizyoterapistlik mesleğini severek yapacağını belirtmiştir. Meslek, belli bir eğitim ile kazanılan sistemli bilgi ve becerilere dayalı, insanlara yararlı mal üretmek, hizmet vermek ve karşılığında para kazanmak için yapılan, kuralları belirlenmiş iş olarak tanımlanmaktadır ve birey kendi özelliklerine, yeteneklerine, ilgi alanlarına uygun bir meslek seçimi yaparsa mesleğinde başarıyı yakalayabilir ve işinde mutlu olabilir. Kunduracılar ve arkadaşları(2012) yaptıkları çalışmada fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümünü bilinçli ve

istekli olarak tercih eden öğrencilerin mesleki farkındalık düzeylerinin, zorunluluk veya baskı sonucu tercih eden öğrencilere göre daha yüksek olduğunubelirtmişlerdir. Mesleki farkındalık düzeyleri yüksek olan öğrencilerin mezuniyet sonrasında mesleklerini severek yapacaklarını düşünmekteyiz.

“Mesleğimin çok mezun vermesi motivasyonumu olumsuz etkilemektedir” sorusuna katılımcıların 57,9%’u kesinlikle katılıyorum, 20%’si katılıyorum cevabını vermiştir. Aslan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencileri “Okullardaki kontenjan sayısının artmasıyla daha düşük puan ile öğrenci alınması sonucu niteliksiz fizyoterapistlerin mezun olması” ve “İstihdamın artan mezun sayısı ile paralel olarak artmaması ve devlet hastanelerindeki kadroların yetersiz olması” konularını bölüm açısından tehdit olarak gördüklerini belirtmişlerdir.

Fizyoterapi eğitimi zor ve yorucu bir süreçtir. Ankete katılan katılımcıların 58,7%’si mesleğin çok yorucu olduğunu belirtmiştir. Bu sorunun cevabı sınıflar arasında karşılaştırıldığında ise 1. Sınıfların 18,4%’ü bu soruyu kesinlikle katılıyorum, son sınıfların ise 34,7%’si kesinlikle katılıyorum olarak cevaplamıştır. Fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencileri eğitimlerinin başından itibaren uygulamalı derslerde ve klinik ortamda bilgilerinin yanı sıra fiziksel olarak ta çalışmaktadırlar ve durum fizyoterapi öğrencilerinde bilişsel yorgunluğun yanı sıra fiziksel yorgunluğa da yol açmaktadır. Araştırma bulguları ile ilgili sonuçlar verildikten sonra yorum yapılabilir.

Araştırmanın sonunda Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü’nde okuyan öğrencilerin bu bölümde öğrenci olmaktan memnun oldukları, fizyoterapistlik mesleğini yorucu buldukları ancak mesleklerini severek yapacakları sonucuna varılmıştır.

Sağlık alanında hızla ilerleyen teknolojik gelişmelerin gerisinde kalmamak amacıyla ders müfredatlarının belirli aralıklarla güncellenmesi gerekmektedir. Mesleki farkındalığın öğrenciliğin ilk yıllarından itibaren kazanılması mesleğin daha severek ve nitelikli olarak yapılmasını sağlayacaktır. Bu nedenle lisans eğitiminin ilk yıllarında mesleki farkındalığın sağlandığı derslerin ve ders içeriklerinin müfredatlarda bulunmasının gerektiği düşünülmektedir. Bu bölümde sonucun yanısıra “çalışmamızın amacında yer alan Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü’nde okuyan birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü sınıf öğrencilerinin Fizyoterapi mesleği ile ilgili memnuniyet düzeylerini araştırarak memnun olmadıkları yönleri tekrar kontrol ederek düzenlemektir” “ifadelerine ilişkin olarak araştırmacılara ve öğrencilere yönelik öneriler verilebilir.

KAYNAKÇA

- Balcı Yangın, H., Kırca, N. (2013). Antalya Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Öğrencilerinin Memnuniyet Düzeyleri Ve Etkileyen Faktörler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*: 2013;2(1)s.80
- Coşkun, Y. M. ve Demirel, M. (2012). “Üniversite Öğrencilerinin Yaşam Boyu Öğrenme Eğilimleri.” *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 42: 108-120
- Erden, A., Cavlak, U., Turhan, K. (2017). Türkiye’de Fizyoterapi Eğitimi Memnuniyet Düzeyi. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi* 28(2)73-85.
- Gülcan, Y., Kuştepe, Y., Aldemir, C. (2002). Yükseköğretim’de Öğrenci Doyumu: Kuramsal Bir Çerçeve ve Görgül Bir Araştırma. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Yayını* 7(1): 99-114.
- Gür, H. (2014). Sporcu Sağlığı. *Yaşlılık ve Fiziksel Aktivite*. <http://www.sporhekimligi.com/yaslilikvespor.php>. Kahraman, T., Saraç, D.C., Özer Kaya, D. (2017). Eğitiminin Başında ve Sonunda olan Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Öğrencilerinin Beklenti ve Memnuniyet Düzeylerinin Karşılaştırılması. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(1): 15-22
- Karaca, E. (2008). Eğitimde Kalite Arayışları Ve Eğitim Fakültelerinin Yeniden Yapılandırılması. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 21, ss.61
- Kıray, N. (2010). Yaşlılarda Egzersizin Önemi. *Akademik Geriatri Dergisi*, 91-99
- Kunduracılar Z, Akbaş E, Büyükuysal Ç, Biçki D, Erdem EU. (2012) Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Öğrencilerinde Mesleki Farkındalığın Değerlendirilmesi Assessment of Job Awareness in Department of Physical Therapy and Rehabilitation Students. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*; 2(3):186-92.

Kuran Aslan G, Birinci T, Leblebici G, Ödevoğlu P, Türkmen E, Zirek E, Tarakçı E, Razak Özdiñler A. İstanbul Üniversitesi Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon Bölümü'nün SWOT Analizi. *HSP* 2016;3(3):184-190

Naralan, A., Kaleli, S.S. (2012). Üniversite Öğrencilerinin Üniversiteden Beklentileri ve Bölüm Memnuniyeti Araştırması: Atatürk Üniversitesi Örneği. *Organizasyon Ve Yönetim Bilimleri Dergisi Sayı 1(4)*, ISSN: 1309 -8039

Ovalı, E. (2005). Müşteri İlişkileri Yönetimi Programının Bir parçası Olarak Satış Görüşmelerinde Müşteri Memnuniyetinin Ölçülmesi Üzerine Bir Pilot Araştırma. *Mustafa Kemal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2 (4) ss.101-115.

Özdiñler AR. Fizyoterapi ve Rehabilitasyona Giriş. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2016

Özdiñler, A., Tarakçı, E., & Aslan, Y. (2015). Fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencilerinin mesleki farkındalık düzeylerinin incelenmesi. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 2 (2), 217-222

Şahin, A.E. (2009). Eğitim Fakültesinde Hizmet Kalitesinin Eğitim Fakültesi Öğrenci Memnuniyet Ölçeği (EF-ÖMÖ) İle Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi (H. U. Journal of Education)*, 37:106-122

Wan, M., Wong R.Y. (2014). Benefits Of Exercise in theelderly. *CanadianGeriatricsJournal*, 4(1): 5-8.

<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110426-1.htm>

<http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.2547.pdf>

Web: www.yasliliksurasi.gov.tr Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı

<http://www.sporhekimligi.com/yaslilikvespor.php>.



Bölüm 23

SAĞLIK BÖLÜMÜ ÖĞRENCİLERİNİN MESLEK ETİĞİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLERİNİN İNCELENMESİ

Nermin KOÇ¹

*Sevda Pınar Mehel TUTUK **

*Şafak Ceren UÇAK**

*M. Merve ÇAKAL**

¹ Öğretim Görevlisi, İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu,
mer_lin_krh@msn.com

* Sağlık Bölümü Öğrencilerinin Meslek Etiği İle İlgili Görüşlerinin
İncelenmesi

Giriş

Sağlık bakım hizmeti veren her profesyonel çalışma alanlarında sık sık etik sorunlar ile karşılaşabilmektedir. Felsefenin bir alt dalı şeklinde oluşan etik, yunanca “et-hos” (töre, gelenek, alışkanlık) kelimesinden gelmektedir. Ahlak ise toplumsal kurallara dayanarak davranışları oluşturur. Ahlakın bilimsel açıdan inceleyen ve ahlaki yargıları değerlendiren etik, ahlaki davranışların nedeni olan tutumları inceleyen davranış bilimidir. (Arslantaş, 2015, Filizöz& ark., 2015) Etik, hem kişiler arası ilişkilerde yer alan değerleri hem de mesleğin tutumlarını düzenleyen, mesleki çalışmalarda yapılması ya da yapılmaması gereken davranış ve işlemler konusunda yol gösteren bir bilimdir. Aynı zamanda insan davranışlarını analiz etmeye olanak sağlayan normlar, idealler, ilkeler, standartlar ya da ahlaki gereklilikler olarak ifade edilmektedir (Doğan & Ceylan 2018, Kahriman & Yeşilçiçek Çalık 2017)

Etik kavramının tam anlaşılması için ondan türetilen diğer kavramların bilinmesi gerekmektedir. Bunlardan başlıcaları; Etik ilke, etik kural, etik kod, etik duyarlılık, etik ikilem, mesleki etik, etik ihlaldir.

Farklı kültürlere özgü olan etik ilke kavramı temel ve yazılı olmayan kuralları ifade eder. Etik kurallar, etik ilkelere oluşun ve onlar gibi davranışlara ve tutumlara yön gösterip ölçüt oluşturan, ama etik ilkelere nazaran özelliikli ve net olan durumdur. Etik kod terimi ise belirli bir konudaki etik kuralların bir araya gelmesiyle oluşur. Etik kuralları ilkelerin uygulamaya yansıyan biçimi olduğunu söylemek mümkündür. Kurallar, değişkenlik gösteren ilkelere farklı olarak belirli durumlar ve onların ortaya çıkardığı sonuçlar için geçerlilik taşır (Yıldırım & Kadioğlu 2007, Terakye & Ocakçı 2013, Şentürk, 2013).

Etik kurallar etik ilkelere daha özel kavramlardır ve etik ilkeleri temel almıştır. Etik kod ise bir konudaki tüm kuralları kapsayan bir ifadedir. Mesleki açıdan etik kural-

lara ve kodlara uygun davranmak sağlık bakımı almak isteyen bireylerin sağlığına yarar sağlar. Ayrıca sağlık çalışanları da iş doyumu, motivasyon, kararlılık, mesleki bütünlük, mesleğin bulunduğu pozisyonunu güçlendirme/ geliştirme, mesleki davranış ve sorumluluklarının belirlenmesinde etkilidir (Yıldırım & Dülgerler 2010, Dinç, 2009).

Etik ikilem somut veya soyut kuralların yokluğunda ortaya çıkan karar verme problemi olarak belirtilirken, etik ihlal ise belirli olan kuralların uygulanmaması olarak tanımlana bilinir. Etik duyarlılık, ikilemlerin yaşandığı durumlarda sağlık çalışanlarının bulunduğu duruma uygun mesleki ve ahlaki değerler doğrultusunda iyi olan davranışı sergilemesidir. Etik duyarlılığın geliştirilmesine eğitim ve mesleki etiğe uygun ve kararlı davranışlar sergilemek gereklidir. (Dalcı & Şendir 2016). Etik duyarlılığın en önemli özelliği etik ikilem ve fikir ayrılıklarını ortadan kaldırmasıdır. Ayrıca sorunlara etik olarak çözümler getirir ve bu yönde yapılan uygulamaları doğrular (Ertuğ & ark., 2014). Etik açıdan doğru karar verebilmek için etik duyarlılık kadar mesleki etikte önem taşımaktadır. O halde mesleki etik tanımını sağlık profesyonelleri için yapacak olursak; Sağlık çalışanının mesleki uygulamaları sırasında nelere dikkat etmesi gerektiğine ve etik ikilemde kaldığı zaman nasıl davranması gerektiğine dair yol gösterici olur (Altun, 2014). Aynı zamanda yol gösterici özelliğiyle birlikte idealler, ilkeler ve ahlaki değerler ile bütün olarak ifade edilir (Kutlay & Yılmazlar, 2001, Ersoy, 1994).

Sağlık bakımı veren profesyonellerin etik ikilemi çözme konusunda sadece yeterli bilgiye sahip olmaları yeterli değildir. Bilgi sahibi olmanın yanında mesleki uygulamaları sırasında içinde bulunduğu duruma göre etik karar verebilmeleri de gerekmektedir (Kadioğlu & Kadioğlu, 2001). Etik karar verebilmekte iyi olan davranışı sergilemek ve etik ilkelere uygun davranabilme sürecidir. Etik karar verebilmek için etik duyarlılığın geliştirilmesi gerekmektedir (Arda, 2004, Aydın & Ersoy, 1995). Etik

duyarlılık etik sorunu belirlemekle bağdaştırılır, duruma netlik kazandırmak ve etik sorunu çözmek olarak tanımlanır (Arda, 2004). Sağlık alanında etik duyarlılığa sahip olmak çok önemlidir. Çünkü sağlık çalışanı hastanın davranışlarını, konuşmalarını, beden dilini ihtiyaçlarını belirlemek amacıyla yorumlayabilmelidir. Hastaya ait bu verileri yorumlayabilmek için etik duyarlılığın geliştirilmesi gerekmektedir (Schluter & ark., 2008).

Sorunlar karşısında sergilenen davranışın doğru olup olmadığına karar verilememesi ya da itirazların olduğu durumlar etik sorunlardır. Etik sorunlarda etik ikilem ve etik ihlal adı altında iki unsurla karşılaşılır. Etik ikilem bir kurala bağlı kalmaksızın sorunu çözmek için izlenecek yolla da seçim yapamama durumudur. Etik ihlal ise mesleki uygulamada kullanılması gereken kuralara uyulmaması durumudur. Etik ikilemde birden fazla kuralın veya ilkenin sorunu çözmek için kullanılabilmesi, fakat bir kural ya da ilkeyi seçmek zorunda olmak durumu yaşanır. Böyle zamanlarda bir ilkeyi seçerken diğerini göz ardı etmek gerekmektedir. Etik ihlalde ise birkaç ilke olmasına rağmen şüpheye düşmeyecek kadar net şekilde aykırı davranılması söz konusudur (Kadıoğlu, 2007, Kadıoğlu & Kadıoğlu, 2001).

Etik açıdan bakıldığında olmuş ya da olabilecek olaylar yasalarla değil değerler ve felsefe doğrultusunda tartışılır. Böylesi zamanlarda varılan sonuçlar yasalarla örtüştüğü gibi bazen de çelişebilir. Aynı zamanda yasal düzenleme olmaması halinde de verilen etik karar öneri olarak değerlendirilebilir (Pribilla&Otto, 2000).

Genel Etik İlkeler

Zarar Vermeme- Yararlılık İlkesi

Hastaya zarar vermemek ya da zararı en aza indirmek için bütün önlemleri almayı ifade eder. Hastaya zarar gelse dahi gerekli açıklamaların verilmesi gerekliliğine dikkat çeker. Yarar sağlama ilkesiyle bağdaştırılır bu da sağlıkta

teknoloji kullanımında ya da sonucu kesinleşmeyen tedavinin kullanılmasında hastaya zarar gelmeyeceğinin güvenini verir (Aydın, 2001). Yararlılık ilkesi başkalarına yardımcı olmak ya da hasta yararına uygulamalarda bulunmak demektir. Zarar vermeme ilkesiyle paraleldir. Çünkü bazı durumlarda yarar ve zarar aynı anda sağlanabilir fakat yarar sağlama yönü daha ağır basabilir. Burada da yararlılık ve zarar vermeme ilkeleri birlikte ele alınır (Aydın, 2001).

Adalet İlkesi

Sağlık alanında adalet ilkesi bireylerin sağlığını sürdürebilmesi için gereklidir. Bu doğrultuda, sadece din, ırk, mezhep, cinsiyet gibi özellikleri değil aynı zamanda da eşit düzeyde tedavi imkanını da kapsamaktadır. Tıbbi kaynakların kullanılırken gereksinimlere göre eşit dağıtılmasıdır. Bu olanakların yeterli sağlanmaması kişinin sağlık hakkını zedeleyebilmektedir (Gökçe & Bulduklı, 2015).

Mahremiyet ve Gizliliğe Saygı İlkesi

Hastanın mahremiyet hakkı sağlık bakım hizmeti almak için başvurduğu anda başlar. Özel hayatıyla ilgili bilgilerin paylaşılmaması, bu bilgilere ulaşılamaması özel hayatına saygı gösterilmesi hakkı vardır. Bu doğrultuda da kişilik hakkı ve insan onuru korunmuş olacaktır. Mahremiyet ilkesi insan hakları açısından önemi büyüktür (Şefik & Sert, 2007).

Otonomi İlkesi

Otonomi ilkesi kişinin kendi açısından özgürce kendi kararlarını verebilmesidir. Hastanın kendi için verdiği kararlara saygı duymak gerekmektedir. Kişinin kendisiyle ilgili yapılacak tüm uygulamalarda tercih yapabilmesi için herhangi bir etki altında olmaması ve bu kararı uygulamaya koyabilecek yetkinlikte olması gerekmektedir. (Okuroğlu & ark.,2014, Öztürk, 2010). Otonomi aynı zamanda özerkliğe saygı olarak ifade edilebilir, bireyin özgür ve bağımsız olarak kendi başına düşünebilme, kendi

hakkında yararlı veya zararlı karar verebilme ve bu kararı uygulayabilme yetisidir (Okuroğlu & ark., 2014, Öztürk, 2010, Dikmen, 2013, Başak & ark., 2010).

İnsan Onuru İlkesi

İnsan onuru; kısaca bireyin kendisine saygı duyması ve başkalarını da kendine saygılı kılma anlamlarına gelmektedir (Düzgün, 2007). İnsan onuruna saygı ile bireylerin kişilik hakkının korunması amaçlanmaktadır. Ülkemizde Hasta Hakları Yönetmeliğinde ise; sağlık hizmeti sunulan tüm bireylerin insan onuruna zarar gelmeyecek şekilde hizmet almaya hakkı olduğu belirtilmiştir (Dinç,2009).

Eşitlik İlkesi

Eşitlik ilkesi, adalet ilkesi ile örtüşür durumdadır. Elde bulunan kaynakları hizmet alan tüm bireylere hiçbir fark gözetmeksizin eşit olarak dağıtılması anlamına gelir. Tedavi sürecinde gereksinimleri göz önünde bulundurularak yapılacak eşit kaynak dağıtımını iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyecektir (Gökçe & Bulduklı, 2015).

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Amacı

Bu çalışma sağlık bölümü öğrencilerinin etik değerlerle ilgili görüşlerini araştırmak ve etik ikilem ile karşılaştıklarında çözüm yollarının neler olduğunu belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Araştırmanın Tipi

Araştırma tanımlayıcı tipte yapıldı.

Araştırma Yeri

Araştırma İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulunda sağlık programlarında okuyan öğrenciler üzerinde uygulandı.

Araştırma Zamanı

Araştırma Mayıs 2019 tarihinde yapıldı.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulunda sağlık programlarında okuyan öğrenciler oluşturdu. Örneklemine çalışmaya katılmayı kabul eden 222 ön lisans öğrencisi oluşturdu.

Araştırma İçin Gerekli İnsan Gücü

Araştırmanın her aşamasında araştırmacılar birlikte çalışmışlardır.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılması planlanan okuldan çalışma izni alındı. Katılımcılara araştırmanın amacı ve süreci içeren yazılı bilgilendirme yapıldı. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayandı.

Verilerin Toplanması

Veri toplama Araçları

Veriler 10 sorudan oluşan online anket yöntemi kullanılarak toplandı. Anket formu; iki bölümden oluştu. Birinci bölümde öğrencilerin demografik özellikleri incelenirken, ikinci bölümde etik, etik anlayışı ve görüşlerini kapsayan dört soru soruldu.

Veri Toplama Yöntemi

Araştırmada veriler iki aşamada toplandı. İlk bölüm öğrencilerin bireysel özelliklerini ve aile durumunu belirlemek amaçlı 6 sorudan oluştu. İkinci bölümde ise yarı yapılandırılmış veri toplama formu kullanıldı ve öğrencilere 4 soru yönetildi. Veriler araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden öğrenciler tarafından online anket doldurularak toplandı.

Veri Analizi

Elde edilen veriler sayı ve yüzdeler kullanılarak sıralandı.

Bulgular

Bu araştırmada veriler iki bölüm halinde ele alındı. Birinci bölümde öğrencilerin bireysel özellikleri belirlendi.

Araştırma kapsamına alınan 220 ön lisans öğrencisinin %86,9'unun 17-24 yaş aralığında olduğu, %64,9'unun kadın ve %65,8'inin birinci sınıf öğrencisi olduğu belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1: Öğrencilerin Bireysel Özellikleri

| Demografik Özellikler | | n | % |
|-----------------------|-------------|-----|------|
| Cinsiyet | Kadın | 144 | 64,9 |
| | Erkek | 78 | 35,1 |
| Yaş | 17-24 | 193 | 86,9 |
| | 25-35 | 26 | 11,7 |
| | 35 yaş üstü | 3 | 1,4 |
| Öğrenim Gördüğü Sınıf | 1. Sınıf | 146 | 65,8 |
| | 2. Sınıf | 76 | 34,2 |
| Toplam | | 222 | 100 |

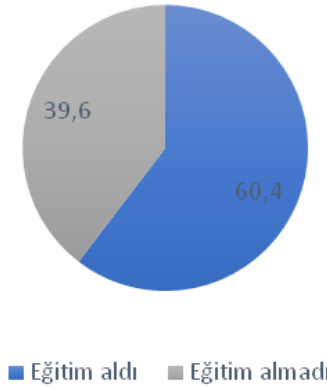
Tablo 2: Öğrencilerin Aile Durumu

| Aile Durumu | | n | % |
|--------------------|------------------|-----|------|
| Gelir Durumu | İyi | 38 | 17,1 |
| | Orta | 160 | 72,1 |
| | Kötü | 24 | 10,8 |
| Anne Eğitim Durumu | Okur-yazar değil | 32 | 14,4 |
| | İlkokul | 88 | 39,6 |
| | Ortaokul | 52 | 23,4 |
| | Lise | 42 | 18,9 |
| | Üniversite | 8 | 3,7 |
| Baba Eğitim Durumu | Okur-yazar değil | 3 | 3,6 |
| | İlkokul | 84 | 37,8 |
| | Ortaokul | 49 | 22,1 |
| | Lise | 59 | 26,6 |
| | Üniversite | 22 | 9,9 |
| Toplam | | 222 | 100 |

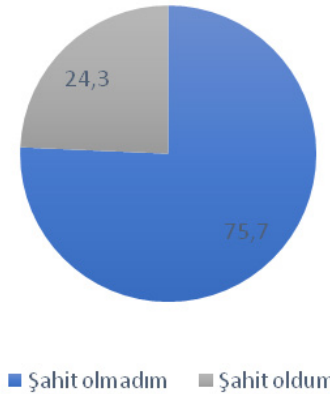
Araştırmaya katılan öğrencilerin %94,1'inin şehirde yaşadığı, %72,1'inin orta gelirli olduğu, %39,6'sının annesinin ilkokul mezunu olduğu ve %37,2 sinin babasının ilkokul mezunu olduğu belirlendi (Tablo 2)

İkinci bölümde öğrencilerin etik ile ilgili görüşlerine yer verildi. Bu bağlamda öğrencilere dört soru yönetildi.

Araştırma kapsamına alınan 222 öğrencinin %60,4'ünün etik ile ilgili eğitim aldığı (Şekil 1), %75,7'sinin etik ikilem ile karşılaşmadığı (Şekil 2) belirlendi.

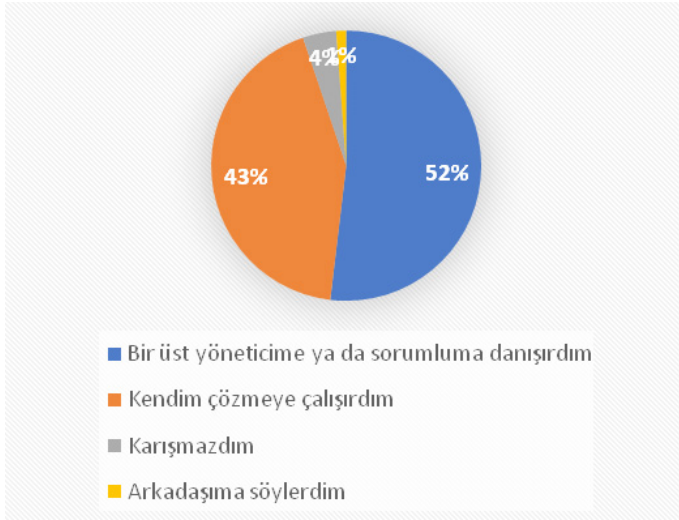


Şekil 1: Etik ile İlgili Eğitim Alma Durumu



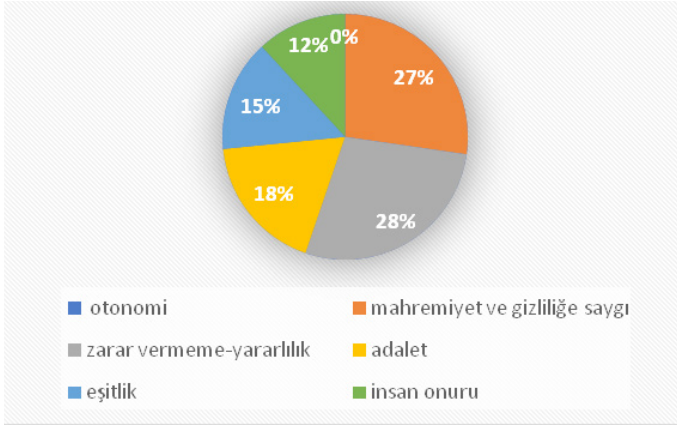
Şekil 2: Öğrencilerin Etik İkileme Şahit Olma Durumları

Öğrencilerin etik ikilem ile karşılaştıklarında sergiledikleri davranışlara %52' si bir üst yöneticime ya da sorumluma danıştım, %43' ü kendim çözmeye çalıştım, %4' ü karışmazdım ve %1' i ise arkadaşşıma söyledim cevaplarını vermiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Öğrencilerin etik ikilem ile karşılaştıklarında sergiledikleri davranışlar

Araştırmaya katılan öğrencilerin etik, etik anlayışı ve mesleki etik değerleri ile ilgili sorulara verdikleri cevaplar Şekil 4'de gösterildi. Buna göre öğrencilerin çoğunluğu zarar vermeme-yararlılık (%28), mahremiyet ve gizliliğe saygı (%27,3) etik değerlerini tercih ederken, otonomi (%0) etik değeri önemli olarak görülmediği belirlendi.



Şekil 4: Öğrencilerin Önem Verdiği Mesleki Değerler

Sonuç

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara dayanarak sağlık bölümü öğrencilerinin en önem verdikleri etik değer zarar vermeme-yararlılık olarak belirlendi. Otonomi etik değeri ise öğrenciler tarafından önemli olarak görülmedi. Öğrencilerin çoğunluğunun etik ikilem ile karşılaşmadığı belirlendi. Araştırmaya katılan öğrenciler etik ikilem ile karşılaştıklarında ise çözüm olarak bir üst yöneticime veya sorumluma danışırım yanıtını verdikleri görüldü. Öğrencilerin özellikle mesleki etik değer bilgilerinin ve etik değerlerle karşılaştıklarında yapabilecekleri uygulamalar konusunda yetersiz olduğu belirlendi.

Bu sonuçlara dayanarak;

- Sağlık bölümü öğrencilerinin sağlık sektöründe çalışmaya başlamadan önce bilgi düzeylerini ve farkındalıklarını arttırmak,
- Etik ikilemle karşılaştıklarında ise neler yapabileceklerinin bilincinde olmaları için etik dersi almaları,
- Etik dersi işlenirken alandan örnekler verilmesi gerektiği önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Altun, İ., (2014). Hemşirelik Esasları, Hemşirelik Bilimi ve Sanatı. Karadağ, A. (Ed.), *Hemşirelik Esasları* içinde (817-851). Aştı: Akademi Yayınevi
2. Arda, B., (2004). Bilim Etiği ve Bilim Tarihi. Arda, B., Kahya, E. ve Gül, T.A. (Ed.), *Etiğe Kavramsal Giriş ve Temel Yaklaşımlar* İçinde (21-36).Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi
3. Arslantaş, H., (2015). Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliğinde Etik Konular, Kodlar ve Standartlar. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 6(1), 47-56.
4. Aydın, E. ve Ersoy, N., (1995). Klinikte etik karar verme süreci. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*.(1), 12-16.
5. Başak, T., Uzun, Ş.ve Arslan, F.(2010). Yoğun Bakım Hemşirelerinin Etik Duyarlılıklarının İncelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 52, 76-81.
6. Dikmen, Y. (2013). Yoğun Bakım Hemşirelerinde Etik Duyarlılığın İncelenmesi. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*. 2(1),1-7.
7. Dinç, L.(2009). Hemşirelik Hizmetlerinde Etik Yükümlülükler. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 40, 113-119.
8. Doğan, A. ve Ceylan Ö. (2018). Acilde Çalışan Sağlık Personelinin Etik Duyarlılıkları. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi*.10(2), 182-189
9. Düzgün, A.Ş. (2007). İnsan Onuru ve Toplumsal Yaşam İçin Etik. *Kelam Araştırmaları Dergisi*. 5(1), 1-12
10. Ersoy, N. (1994). Hemşirelik ve Etik. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 7(33), 43-51
11. Ertuğ, N., Aktaş, D., Faydali, S. ve Yalçın, O. (2014). Ethical Sensitivity and Related Factors of Nurses Working in the Hospital Settings. *Acta Bioethica*. 20(2), 265-270.

12. Filizöz, B., Mesci, G., Aşçı, A. ve Bağcıvan, E. (2015). Hemşirelerde etik duyarlılık: Sivas İli Merkez Kamu Hastanelerinde Bir Araştırma. *İş Ahlakı Dergisi*. 8(1), 47-66.
13. Gökçe, O. ve Bulduklu, Y. (2015). Sağlık Hizmetleri Sunumunda ‘Müşteri Hasta’ ve Etik Sorunlar. *Sosyal Ekonomik Araştırmalar Dergisi*. 29, 39-61.
14. Kadioğlu, F. ve Kadioğlu, S.(2001). Klinik Etik.Erdemir Demirhan, A., Oğuz, Y., Elçioğlu, Ö. ve Doğan, H.(Ed.).Klinik uygulamalarda Etik Karar Verme Süreci İçinde (44–63). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
15. Kadioğlu, S. (2007). Etik Etik Dedikleri. *III. Koloproktoloji-Stomaterapi Sempozyum Özet Kitabı*, 12–14 Nisan, Adana. Adana Ostomi Derneği, Türk Tabipler Birliği, Çukurova Üniversitesi, Cleveland Clinic katkılı yayın, 86–88
16. Kahrıman, İ. ve Yeşilçiçek Çalık, K. (2017). Klinik Hemşirelerin Etik Duyarlılığı. *Gümüşhane Üniveristesi Sağlık Bilimleri Dergisi*,6(3), 111-121.
17. Köktürk Dalcı, B. ve Şendir, M. (2016). Hemşirelerin Kişisel Değerleri ile Etik Duyarlılıkları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *F.N. Hemşirelik Dergisi*, 24(1), 1-9.
18. Kutlay, O. ve Yılmazlar, A. (2001). *Anestezi ve Yoğun Bakımda Etik*, Erdemir Demirhan (Ed.). Klinik Etik içinde (532-541). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
19. Okuroğlu, G.K., Bahçecik, N. ve Alpar, Ş.E. (2014). Felsefe ve Hemşirelik Etiği. *Kilikya Felsefe Dergisi*.1, 53- 61.
20. Öztürk, H. (2010). Yönetici Hemşirelerin Etik Davranışları ve Bir Araştırma. *Yüksek Lisans Tezi* İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Hastane ve Sağlık Kuruluşlarında Yönetim Bilim Dalı
21. Pribilla Otto. (2000). *Hukuk ile Etik Arasındaki Arasında Hekim*. 2. A. Namal (Çev.), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, ss:253–265
22. Schluter, J., Winch, S.,Holzhauser, K. & Henderson, A. (2008). Nurses’ Moral Sensitivity and Hospital Ethical Climate: A Literature Rewiew. *Nursing Ethics*.15. 304-21

23. Şefik, G. ve Sert, G.(2007). Tıp Etiği ve Tıp Hukuku Açısından Sağlık Hizmetlerinde Mahremiyet Hakkı Kavramı. *Doktora Tezi*. İstanbul: Marmara Üniversitesi
24. Şentürk, S.E. (2013). Meslek Olarak Hemşirelik ve Hemşirelikte Etik İlkeler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
25. Terakye G. ve Ocakçı F.A. (2013). Etik Konulardan Seçmeler. 1. Bs. 3-20. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi
26. Yıldırım, G. ve Kadioğlu, S. (2007). Etik ve Tıp Etiği Temel Kavramları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 29(2), 7-12.
27. Yıldırım, S. ve Dülgerler, Ş.(2010). Psikiyatride Etik ve Psikiyatri Hemşireliği Uygulamasına Yansıması. *Türkiye Klinikleri JMed Ethichs*. 18(2), 103-108.



Bölüm 24

HEMŞİRE-HEMŞİRE İŞBİRLİĞİNİ ELE ALAN ÇALIŞMALARIN İNCELENMESİ

*Sevilay POLAT**1*

*Cuma DEMİR**2*

1 Yazar İletişim: Öğr. Hemşire: Sevilay Polat, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

E-posta: sevilaypolat1204@gmail.com

2 Öğr. Hemşire: Cuma Demir, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu

E-Posta: saidcumademir0207@gmail.com

GİRİŞ

Türk Hemşireler Derneği'nin yapmış olduğu tanıma göre; "Hemşirelik, bireyin, ailenin ve toplumun sağlığını ve esenliğini koruma, geliştirme ve hastalık halinde iyileştirme amacına yönelik hemşirelik hizmetlerinin planlanması, örgütlenmesi, uygulanması, değerlendirilmesinden, bu kişilerine eğitiminden sorumlu bilim ve sanattan oluşan bir sağlık disiplini'dir".

İngilizcesi "Collaboration" olan "işbirliği" kavramı Latince birlikte anlamına gelen "col" sözcüğü ve "iş" anlamına gelen "laborare" sözcüklerinden türetilmiştir. "Collaborare" sözcüğünün anlamı "birlikte iş yapmak" olmaktadır. (Dougherty ve Larson,2005). Genel bir değerlendirmeyle işbirliği, otorite ve güç paylaşımı üzerine temellendirilmiş karar verme ve iletişimi sağlayan birlikte çalışabilme olarak tanımlanmaktadır (Henneman, 1995).

(Meretoja ve ark. 2002) tarafından yapılan çalışmaya göre, işbirliği, bilgi ve beceri bütün sağlık profesyonellerinin başarılı olması için gereklidir.

Hasta bakımının kalitesini artırmak, tıbbi hataların oluşmasını önlemek ve hasta doyumunu geliştirmek için öncelikle hemşireler ve diğer sağlık çalışanları arasındaki iletişim becerilerini geliştirmek ve dolayısıyla ekip işbirliğini sağlamak büyük önem taşımaktadır. (Kumcağız ve ark., 2011)

Lemetti ve ark. (2015)'nin çalışmasına göre etkili iş birliği hastalar, hemşireler ve kurumlar için en iyi sonucu verdiğini göstermektedir. Hastanelerde hemşireler, sağlık ekibi içinde hasta bireyin ve ailesinin her türlü sorunlarında yirmi dört saat boyunca ilk başvurdıkları ve bu görevi nedeniyle sağlık ekip üyeleri arasında iletişimi sağlayarak kilit rol oynayan sağlık personeli'dir.

Bununla birlikte, hemşirelerin gerek hastalarla gerekse sağlık ekibinin diğer üyeleri ile iletişimi yetersizliği ne-

deniyle zaman zaman sorunlar yaşadığı belirtilmektedir. (Kumcağız ve ark., 2011).

Hasta bakımında gün içinde yapılan değişikliklerin aktarımının eksik ya da hiç yapılmaması, servis üniteleri arasında hasta transferleri, hemşirelerin vardiya değişimleri, bilgi ya da beceri eksiklikleri aynı zamanda tıbbi hatalar ve hastaların zarar görmesi ile bağdaştırılmaktadır. (Andrew ve Millar 2005; Silen-Lipponen ve ark. 2005). Bununla birlikte hemşireler arasındaki düşmanca tavır işbirliğini azaltmakta, bakımın koordinasyonunu olumsuz etkilemekte, işe gelmeme ya da devir hızını arttırmakta ve dolayısı ile iş doyumunu azaltan bir etki yaratmaktadır. (Dougherty 2009).

İşbirliği Kavramının Tarihçesi

İşbirliği kavramı 1970’li yıllardan bu yana gündemde olmakla birlikte, hastalıklar ve bilgi yönetimindeki karmaşıklıkların giderek artmasıyla önemi daha da artmıştır. Bu bağlamda, 2000’li yıllarda Tıp Enstitüsü, hasta güvenliği, tıbbi hatalar ve sağlık ekibinin işbirliği içinde çalışmasına ilişkin bir rapor yayınlamıştır.

Raporda özet olarak, bakımın karmaşıklığı, hemşirenin tek başına bakım gereksinimini gideremeyeceği ve sağlık bakımında işbirliğinin önemine dikkat çekilmiştir (Yeager, 2005).

Hemşire-Hemşire İşbirliği

Hemşireler arası işbirliği, hemşirelik uygulamalarının bir standardı olarak görülmektedir. (Meretoja ve ark., 2002).Başka bir tanımda, hemşirelikte işbirliği, ortak bir hedefe (hastanın iyi olması gibi) ulaşmak için birlikte çalışan ve farklı uzmanlık alanında olan sağlık ekibinin yer aldığı sağlık profesyonelleri arasındaki ilişki ve etkileşimleri içeren bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Haire, 2010).

Hemşire-hemşire işbirliği ile ilgili alan yazında yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (Stefaniak, 1998;

Dougherty, 2009; Dougherty ve Larson, 2010). Bununla bağlantılı olarak birkaç çalışma yer almaktadır (Ritter – Teitel 2001; Sasagara ve ark. 2003).

Stefaniak (1998), hemşire-hemşire iş birliğinin nelerde olduğunu şöyle tariflemektedir; hasta transferi ve personelin vardiya değişimi sırasında, iletişim kurarken, hemşireler arasında bilgi ve beceri eksikliği olduğu durumlarda olmaktadır. Hemşireler arası işbirliğinin tıbbi hataların meydana geldiği kritik alanlarda olduğunu belirtmektedir. Çatışmanın çözümü ve işbirliğine olanak vererek hemşireler arası işbirliğini arttıracak dolayısı ile hemşireler için pozitif iş kültürü yaratarak tıbbi hataların azalmasını sağlayacak böylece hastalara güvenli bir çevre ve pozitif hasta sonuçları oluşması sağlanacaktır (Farrell 1999)

Hemşire-hemşire işbirliği, hasta aktarımı ve vardiya değişimi sırasında, iletişim kurarken, hemşireler arasında bilgi ve beceri eksikliği olduğu durumlarda daha önemli bir belirleyici olmaktadır. Hastalar bakım ya da tıbbi tanı için farklı birimlere aktarılmakta ve bu sırada farklı sağlık disiplinleri kendi aralarında iletişime geçmektedirler.(Stefaniak,1998).

Kalitatif bir çalışma yapan Stefaniak (1998), hemşirelerin kendi aralarındaki işbirliği algısını belirlemek için çeşitli kliniklerde farklı görevlerde çalışan 20 hemşireye yarı yapılandırılmış sorularla görüşme yapmıştır.

Çalışmanın sonucuna göre, hemşire-hemşire işbirliği; “bir amaca ulaşmak ya da bir sorunu çözmek için birlikte çalışmak” olarak tanımlamıştır. Bunun yanı sıra “bilgi/ beceri eksikliği, değişim-transfer ve iletişim” işbirliğini harekete geçiren üç durum olarak belirtilmiştir.

Dünya’da ilk olarak Dougherty ve Larson’ ın 2010’da yapmış olduğu çalışmada hemşire-hemşire işbirliği konusunu literatürde gündeme getirmişler ve hemşire-hemşire işbirliğinin alt parametrelerini; sorun çözme, iletişim, süreç paylaşımı, koordinasyon; profesyonellik olarak belirtmişlerdir.Etkili iletişim ve beraberinde etkili işbirliği, sağlık

bakımında kaliteyi arttırırken tıbbi hataları da azaltarak hasta güvenliğini olumlu yönde etkilemektedir (Makary ve ark., 2007; Shohani ve ark., 2017).

Otonomi sahibi birey, kararlarından ve davranışlarından sorumlu olmaktadır. Yükseköğrenim görenek üst düzeyde profesyonel beceri kazanan modern hemşireler, değışen sağlık sistemi çerçevesinde, çalıştıkları birimlerde diğer sağlık mesleği üyeleriyle iş bölümü ve işbirliği içinde bulunmakta, ekip düzeni içinde bağımsız rolleri giderek ağırlık kazanmakta ve bu artışın gereği olarak otomilerinin sonucu sorumluluklarının artması gündeme gelmektedir (Taylan, 2009).

Koordinasyon

İşbirliğinin yanında koordinasyon, yapılan çalışmalarda şöyle tanımlanmaktadır:

Bakımda koordinasyon, bir grup insanın organize olarak etkili bir şekilde birlikte iş yapma sürecidir (Yoder-Wise, 2003). Hemşireliğin rollerinden bir olan koordinasyon, hemşirelerin diğer sağlık disiplinleri ile hasta bakımını koordine etmesini kapsamaktadır. Dolayısıyla kolaylaştırılmış bu işbirliği hasta bakım sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir (Apker ve ark., 2006).

Öğrenci hemşire, öğretim elemanları ve klinisyenler arasındaki işbirliği adına yapılan çalışmaya göre: «Hemşirelerin öğrenci uygulamalarında sorumluluk alması, teorik eğitime katkı vermeleri ve öğretim elemanlarının hizmet içi eğitimler için hemşirelere danışmanlık vermesi gerekmektedir.

Öğretim elemanları ve hastanede çalışan hemşirelerin, öğrenci eğitiminde yaşadığı sorunlar, ancak her iki grubun güçlerini birleştirdiği bir çalışma sisteminde çözülebilir.» (Elif ve ark. 2017)

Tıbbi hataları önlemek ve çalışma gruplarının başarısını arttırmak için klinik işbirliği tavsiye edilmektedir (Cox 2001).

Hemşire-Hemşire İşbirliği Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması (İstanbul/2015)

| Cooperation (Bağlantı) | Coordination (Eşgüdüm) | Collaboration (İşbirliği) |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Üstünkörü bağlantı, düşük güven • Sözsüz bilgi paylaşımı • Buna özel bilgi akışı • Bağımsız hedefler • Amaçları birbirlerine uyarlama • Güç ekip içinde kalır • Kaynaklar ekip içinde kalır • Kendi ekibine hesap verebilir • Ekibin ilişkisel zaman aralığı Kısadır. • Düşük risk / düşük ödül | <ul style="list-style-type: none"> • Orta düzey bağlantı, iş temelli güven • Yapılandırılmış iletişim akışı, resmi proje (hasta) tabanlı bilgi paylaşımı • Ortak politika ve program, sıralanmış kaynaklar • Yarı bağımlı hedefler • Güç üst yönetimdedir. • Üst yönetime ve hastaya hesap verilebilir • İlişkisel zaman aralığı önceki hastaya bağlı orta düzeydir. | <ul style="list-style-type: none"> • Birbirine bağlantıları yoğun, yüksek güven • Sık iletişim • Taktik ile bilgi paylaşımı • Sistem değişikliği • Toplu kaynaklar • Birlikte belirlenmiş ortak hedefler • Güç ekip üyeleri arasında paylaşılır. • Üst yönetime ve halka kurumun internet ağı ile bilgi verilir. • Ekibin ilişkisel zaman aralığı uzundur (3 yıl) • Yüksek risk / yüksek ödül vardır. |

Tablo:1 'de işbirliği (collobration) modelinin kapsayıcılığına işaret edilmektedir.(Çelikdurmuş,/2015)

Hemşire-Hemşire İşbirliğinin Varlığını Kanıtlayan Çalışmalar

Özkaraca (2009)'un çalışmasına göre, hemşirelerin (49.89±4.72) işbirliği puan ortalaması hekimlerden (47.52±4.11) yüksek bulunmuştur. 4a kadro ile çalışan hemşirelerin ise iş garantileri olması nedeniyle daha işbirlikçi davrandıkları düşünülebilir (Kocaman ve ark. 2010).

Lisans eğitim seviyesine sahip hemşirelerin daha yüksek işbirliği puan ortalamasına sahip olması nedeniyle hemşireliğin en az lisans düzeyde mezun vermesi önerilmektedir. (hemşire hemşire işbirliği ölçeğinin türkçeye uyarlanması/2015)

Hemşirelerin Akademik-Klinik İşbirliğine İlişkin Görüşleri'ni kapsayan çalışmada, (Elif ve ark. 2017) katılımcılar işbirliğinin kurulmasında en önemli rolün hemşirelik okulu ve hemşirelik hizmetleri müdürüne düştüğünü belirtmişlerdir. Sonuç olarak, hemşirelerin neredeyse tamamına yakınının akademik-klinik işbirliğini gerekli gördüğü saptanmıştır.

Çalışma, özellikle işbirliğinin öğrenci eğitimi, karşılıklı iletişim ve iki taraf arasında dil birliği sağlanması açısından ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur

AKİ¹'nin uzun bir tarihi-geçmişi olmasına karşın, özellikle son 20 yıldır etkili işbirliğinin yararları ve önemi giderek daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. (Beal ve ark., 2011)

Amerikan Hemşirelik Okulları Derneği (American Association of Colleges of Nursing-AACN) 1990 yılında yayınladığı bir bildirmede, hemşireliğin uygulama, eğitim ve araştırma alanlarında mükemmelliği yakalayabilmesi için eğitim ve uygulama yapan birimlerin üretken bir işbirliğine yönelmeleri gerektiğini vurgulamış ve işbirliğinin yararlarını 10 başlık altında toplamıştır (Bleich, Hewlett, Miller ve Bender, 2004). Bugün hala geçerliliğine inanılan yararlar; karşılıklı güçlü amaç oluşturmak, sağlık bakım hizmetlerinde hemşireliğin katkısını, görünürlüğünü ve gücünü arttırmak, kaynakları optimal düzeye çıkarmak, klinikte var olan eğitimciler için fırsat yaratmak, maliyet etkili kaliteli bakım ve hemşirelerin eğitimini sağlamak, araştırma üretimini arttırmak ve mükemmel bakım modelleri geliştirmeyi desteklemektir.

Türkiye’de okul-hastane işbirliğinin tarihine baktığımızda, geçmişten günümüze kadar hemşirelik okulları ve hastaneler arasında genellikle bir işbirliği olmuştur. Bu işbirliği daha çok öğrenci eğitimine odaklı gelişmiştir. Diğer bir deyişle öğrencilerin klinik eğitimlerine verilecek desteğe dayalı işbirliği olduğu söylenebilir. Ancak hemşirelik eğitiminin lisans düzeyine çıkmasıyla öğretim elemanlarının işbirliğine bakış açısı da değişmiştir. İşbirliği yalnızca öğrenci eğitime odaklanmamış, öğrenci eğitiminin yanı sıra araştırma yapma ve birlikte bilimsel etkinlikler düzenlemeyi de kapsamaya başlamıştır. (Elif ve ark. 2017)

1 AKİ: Akademisyen-Klinisyen arası İşbirliği

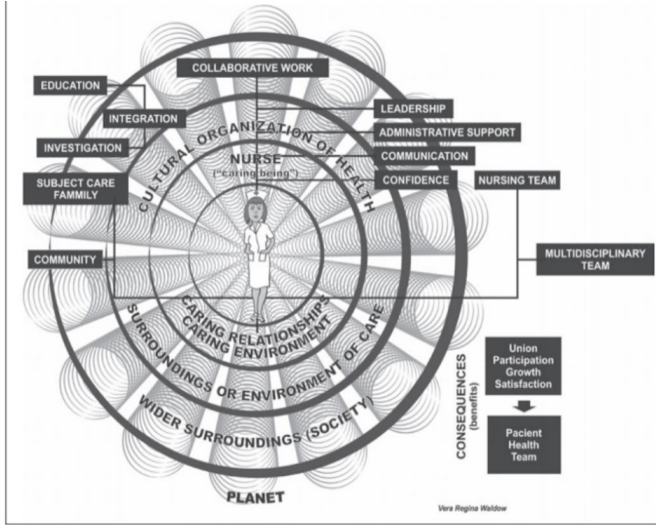


Figure 1 - Graphic representation of collaborative care - the nurse as integrator

(Vera Regina Waldow/ collaborative care, 2017)²

Şekil: 1'de sağlık hizmetleri içerisinde işbirliğinin merkezinde hemşire yer almaktadır. (Waldow/2017)

Ülkemizde 1990'lı yılların başında değişen koşullar, gelişen bilim-teknoloji ve halkın değişen sağlık ihtiyaçları doğrultusunda bu yaklaşım yerini karşılıklı bilgi paylaşımına, bilimsel bilginin pratiğe yansıtılmasına, öğrenci ve çalışan hemşirelerin eğitimleri, birlikte proje yapma ve bilimsel etkinlikler düzenlemeye bırakmıştır. Bu doğrultuda bazı hemşirelik okulları ve üniversite hastaneleri arasında daha kapsamlı işbirlikleri yapılmıştır (Gümral ve Coşar, 2006).

Türkiye'de günümüzde etkili işbirliğinin önemine ve gerekliliğine ilişkin anlayış giderek değişmeye başlamıştır. Hem akademik hem klinik yöneticiler tarafından işbirliğinin öneminin daha iyi anlaşıldığı söylenebilir. Bazı hastanelerde hemşirelik hizmetleri koordinatörlüğüne okullardan profesör düzeyinde bir öğretim üyesinin getirilmesi, AKİ'nin öneminin anlaşılması ve yapılandırılmış

işbirliğinin başlatılması adına önemli bir gelişme olarak düşünülmektedir.

Okul-klinik işbirliğinin öğrenci, hemşire ve akademisyenler için yararlı olduğu (Didion ve ark., 2013; Jeffries ve ark., 2013), diyalogu geliştirdiği, iyi iletişimin hemşirelikte eğitimi ve hasta bakım sonuçlarını olumlu etkilediği, öğrenci memnuniyetini artırdığı (Jeffries ve ark., 2013), öğrencilere olumlu bir öğrenme ortamı sağlayarak, onlara bakım ekibinin bir parçası olma; ortak kültür geliştirme; kritik düşünme; dürüst bir iletişim kurma, öğrenme ve ortak vizyon geliştirme açısından katkı sağladığı belirtilmektedir (Didion ve ark., 2013).

Malloch ve O'Grady (2011), inovasyon için akademik-klinik işbirliğine ihtiyaç olduğunu belirtmiştir. Yeni görüşleri test etmek için klinisyenlerin büyük bir laboratuvara, akademisyenlerin de üst düzey bir bilgi ve kütüphaneye sahip olmalarının hemşirelikte inovasyon için önemli bir kaynak olarak değerlendirilmektedir (Malloch ve Porter-O'Grady, 2011).

Türkiye'de ilk profesyonel hemşirelik derneği olan Türk Hemşireler Derneği 1933 yılında kurulmuştur ve günümüzde yaklaşık 25 özel dal hemşirelik derneği bulunmaktadır.

Karaöz (2004) hemşirelik mesleğinin güç ve motivasyonunu profesyonel anlamda çalışan derneklerden alması gerektiğini, profesyonel bir derneğin ise ortak amaçlar çerçevesinde tüm meslek üyelerini bir araya getirebilmesi ve sözleri eyleme dönüştürebilmesi gerektiğini vurgulamıştır. (Türk Hemşireler Derneği, 2016)

Atina'da yapılan bir çalışmaya göre (W. Begun ve ark./interprofessional collobrative care/2011), hastanede çalışan hemşirelerin %76.9'u işbirliğinin varlığını kabul etmektedir. Bu çalışmadan sonuç olarak, profesyonelliğin göstergesi olan işbirliği, ancak çalışan tüm personellerin

sorumluluğu ve koordinasyonu ile sağlanabildiği çıkarılmıştır. Yeni bir sonuç olarak hemşirelik ekibi, grup içerisinde sabır, bilgi ve zekayı birlikte kullanmaktadır. göre (W. Begun ve ark./interprofessional collaborative care/2011)

Sağlık hizmetlerinde işbirliğinin olduğu açıktır. Hasta bakım talepleri nedeniyle profesyonel ve multidisipliner bir yaklaşım, ekip çalışması ile bağlantılıdır (D'amour, Sicotte, Levy 1997).

Literatürde Hemşire-Hemşire İşbirliğinin Yetersizliği

Hamric ve Blackhall (2007) tarafından yapılan çalışmaya göre, hemşireler arası işbirliği hekimlerden daha az çıkmıştır. Hemşirelerin çalıştıkları birimde hekimlerden daha fazla mutsuz oldukları ve çalıştıkları ortamı sevmedikleri belirtilmektedir. Bunun sebebinin ise hemşirelerin iş doyumlarının çok düşük olmasına bağlanmaktadır.

Hemşirelerin işbirliğinin iş doyumunu ile pozitif yönde ilişkili olduğu bununla birlikte hemşirelerin iş doyumunu düşük olduğu zaman işbirliğinin de düşük olduğu dolayısıyla bakım kalitesinin düştüğü belirtilmektedir(Hamric ve Blackhall 2007).Bunun yanısıra hastanelerde işe yeni başlayan hemşireler ve deneyimli hemşireler arasında sürekli bir çatışma hali mevcuttur. Bunun nedeni olarak işe yeni başlayan hemşirelerin deneyimli hemşireleri “şirret” ve “cadoloz” olarak algıladıkları belirtilmektedir (Chaboyer ve ark. 2001).

Hemşireler arasındaki bu negatif tutumun, birbirleri ile çalışırken zorlandıkları ve ilişkilerini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. (Edelman, 1993). İşbirliğinin ise kişiler arası ilişkileri pozitif ilişkilere dönüştüreceği, takım olarak ya da çift olarak çalışmayı kolaylaştıracağı ayrıca çatışmaları engelleyeceği belirtilmektedir(Apker ve ark. 2006).Klinikte oluşan tıbbi hataların temel olarak yetersiz ekip çalışması, zayıf kişilerarası etkileşim ve zayıf iletişim bağı olarak oluştuğu bildirilmektedir.

Hemşireler arası işbirliği hemşirelerden kaynaklanan sonuçlarla ilişkilidir. Özellikle basınç ülserleri bu ilişkinin en önemli çıktısıdır. (Ritter – Teitel 2001). Ritter – Teitel (2001)'in yaptığı çalışmaya göre ise, hemşire-hemşire işbirliği ve problem çözmenin, idrar yolu enfeksiyonunun bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Stefaniak (1998), hemşireler arası işbirliğinin olmaması tıbbi hataların meydana geldiği kritik alanlarda olduğunu belirtmektedir.

Ancak hemşireler arasında, işbirliğinden çok öfke durumunun hakim olduğu belirtilmektedir (Farrell 1999). Öte yandan hemşireler, işbirliği değil çatışma çözümü için taktikler kullandıklarını belirtmektedirler (Morrison 2005; Alves 2005).

Meretoja ve ark. (2002), işbirliğinin hemşirelik yeteneğinin bir ölçüsü olarak tarif ederken, Apker ve ark. (2006) hemşirelik sorumluluğu olarak tanımlamaktadır. Ancak tanımlayıcı çalışmalar hemşirelerin çalışma saatlerinin %25'ini çatışarak öfke içinde geçirdiklerini rapor etmektedir (Farrell 1999). Dolayısıyla hemşireler çatışma yönetiminin ve uzlaşmadan uzak durmaktadırlar (Alves 2005).

Sasagara ve arkadaşları (2003) kesitsel tanımlayıcı olarak Japonya'da terminal dönem hastalarına bakım veren 375 hemşire ile çalışmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre, hemşirelerin % 15'i yaptıkları tartışmanın nedeninin önemsiz şeyler olduğunu, % 10'u birbirleri ile hissettiklerini paylaşmaktan aciz olduklarını, % 7'si bakımı verirken farklı görüşlere sahip oldukları için sorun yaşadıklarını, % 5'i ise kendi aralarında iletişim kurmada zayıf olduklarını belirtmektedirler.

Pronovost ve arkadaşlarının (2006) yapmış oldukları çalışmada, web tabanlı hata kayıt sisteminin analizinde tıbbi hataların gerçekleşmesinde genel faktörler; sağlık ekibinin iletişim ve işbirliği yetersizliği, yazılı iletişim, vardiya değişimi sırasında hasta teslimleri yapılırken, sağlık ekibinin yapısı ve süreçlerde yer alan sorunların olduğu

belirtilmektedir. Vardiya raporu ve hasta devir teslimi sırasında bilgi transferindeki hata, hastalar için risk oluşturmaktadır(Dougherty 2009).

Tıp Enstitüsü (IOM) (1999) tarafından, hastaya bakım verirken bilgi akışının sekteye uğraması, tutarsız bilgi ya da bilgi çeşitliliğinin olması işbirliğini engellemekte dolayısıyla tıbbi hataları meydana getirdiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, takım çalışmasında meydana gelen olumsuzluklar tıbbi hataların %32'sine neden olmaktadır (Pronovost ve ark., 2003).

Sağlık ekibi arasında iletişim ve işbirliğindeki sorunlar ve hatalar tıbbi hataların en önemli etmenini oluşturmaktadır (Makary ve ark., 2007). Hemşirelerdeki otonomi yetersizliği, hasta gereksinimlerine doğrudan yanıt verilememesine, ekip üyeleri arasındaki sorunların artmasına neden olmaktadır (Saraçoğlu, 2010).

Ülkemizde akademik-klinik işbirliğinin yararlı olduğu düşünülmesine rağmen işbirliklerinin çoğu da uzun soluklu olamamıştır. Yapılan sınırlı sayıda çalışma sonuçları incelendiğinde; akademik-klinik işbirliğinin uzun soluklu olamamasının nedenleri arasında; işbirliklerinin daha çok kişisel ilişkilere dayalı olması, kurumsal boyutta sahip çıkılmaması, okul ve hastane alt yapısının yetersiz olması, klinik hemşirelerin içinde yaşadığı yetersiz çalışma koşulları, çalışanların iş yükünü arttırması gelmektedir. Klinikte oluşan tıbbi hataların temel olarak yetersiz ekip çalışması, zayıf kişilerarası etkileşim ve zayıf iletişime bağlı olarak oluştuğu bildirilmektedir. Ayrıca, diğer engelleyici nedenler arasında; klinikte görev alan akademik öğretim üyelerinin mali açısından desteklenememesi, hekim ve öğretim üyesi hemşireleri arasında sorun yaşaması, hemşirelerin uygulamada doktorlarla işbirliği yapamaması, hekimlerin hastanede ve klinikte kendilerini “ev sahibi, hemşire öğretim üyelerini misafir görmeleri” ve hekimlerin her şeyden sorumlu ve tek söz sahibi olmak isteme-

leri, çalışma sonuçlarının uygulamaya aktarılmasındaki zorluklar ve işbirliğinin öneminin herkes tarafından tam anlaşılabilmesi görülmektedir (Fındık, 2006; Kocaman, 2004; Ulusoy, 1998).

Korkmaz (2011)' in yapmış olduğu çalışmada ise mesleki örgütlenme ve işbirliğinin yetersizliğinden şöyle bahsedilmektedir.

Meslekler gelişimlerini sağlamak, güçbirliğine ulaşmak için ortak bir çatı altında karar alma ve hareket etme gereksinimine ihtiyaç duyarlar.(Akçay, 1998) Mesleklerin bu ihtiyaçları doğrultusunda oluşturdukları örgütler, meslek üyelerinin bir amaç etrafında birleşmesini sağlayarak, mesleğin sahip olduğu gücün mesleki gelişim için kullanılmasını sağlarlar.

Ülkemizde ilk hemşirelik örgütü “Türk Hastabakıcılar Cemiyeti” adı altında 23.8.1933’te gönüllü hemşireler tarafından kurulmuştur. Bu cemiyet 1943 yılında yeniden yapılandırılmış ve adı Türk Hemşireler Derneği olarak değiştirilmiştir. 1949 yılında Uluslararası Hemşireler Birliğine üye olan Türk Hemşireler Derneğinin amacı: Hemşirelik mesleğinin toplum yararına üst düzeyde nitelikli ve güvenilir hizmet verecek özerk bir sağlık mesleği olması için çalışmaktır. Ülkemizde hemşirelikte mesleki örgütlenme incelendiğinde, alanda çalışan hemşire sayısına oranla, mesleki derneklere üye olan ya da olmayı düşünen hemşire sayısının oldukça az olması çarpıcıdır. Bu sonuçlar bizde hemşirelerin biraraya gelme, ortak bir amaç doğrultusunda çalışma konusunda sıkıntı yaşadıklarını düşündürmektedir.

Mesleki örgütlerin mesleki güç olduğu düşünüldüğünde sağlık sistemi içinde sayısal gücümüzü neden yansıtamadığımız konusuna bu durumun açıklık getirdiği açıktır.(Korkmaz,2011)

SONUÇ VE ÖNERİLER

“Hemşireler arası işbirliği” terimine yönelik kısıtlı sayıda kaynak ve araştırmaya ulaşılmıştır ve hemşireler arası işbirliği sağlıkta kalite ve tıbbi hatalar açısından büyük önem taşımakta olup hasta bakım kalitesini olumlu yönde etkilemektedir.

Bu mekanizmayı, eğitilmiş, rollerine güvenen, ve güvenle iletimi sağlayan hemşireler kullanmaktadır. Dolayısıyla işbirlikçi bakım, hedefler doğrultusunda faydalanılabilen bir ölçüt olacaktır.

İşbirliği, alt bileşenleriyle birlikte düşünüldüğünde, hemşirelerin sorun çözme becerileri, profesyonellik düzeyleri, süreçleri yönetebilmeleri, etkili iletişim kurma becerileri ve koordinasyon boyutları da ayrıca irdelenmelidir.

İyi bir işbirliği; saygınlık, güven, açıklık, ekip bilinci, hemşirelerin rol ve sorumluluklarının farkında olmalarını kapsamaktadır. Hemşireler arasında işbirliği, eğitim, yüz yüze toplantılar ve birlikte zaman geçirmeleri ile geliştirilebilmektedir.

İncelenen çalışmalar ile işbirliğinin meslek içerisinde etkili şekilde bazı noktalarda sağlanabildiği gibi pek çok koşulda meslek içi işbirliğinin yetersiz kaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Yine hemşire-hemşire işbirliği lisans ve lisansüstü eğitimlerin de artmasıyla mesleki örgütlenmenin bilinci ile hareket etme noktasında etkili olabileceğine de ulaşılabilmektedir. Akademisyen, klinisyen ve öğrenci hemşireler arasındaki işbirliğinin bilimsel, sosyal, teknik ve pratik anlamda artırılması temel çatıda işbirliği ve motivasyonu arttıracaktır.

Ayrıca sağlıkta kalite ya da bakımda kaliteyi sağlayabilmek için hasta ile en çok zaman geçiren hemşirelerin kendi aralarında oluşturacakları işbirliği önemsenmeli, dolayısıyla kurumların ve yöneticilerin hemşireler arası işbirliğini geliştirmeye yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Akçay H. Hemşirelikte Güç ve Örgütlenmenin Önemi. Türk Hemşireler Dergisi 1998; 48(5): 32
- Çelikdurmuş S.(2015). Hemşire-hemşire İşbirliği Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması: Bir Uygulama. Tez çalışması.
- Durmuş Ç S, Yıldırım A.(2018). Hemşireler Arası İşbirliği. Journal of Health and Nursing Management 2018;5(3):210-216.
- Dougherty MB, Larson EL. The nurse-nurse collaboration scale. J Nurs Adm. 2010; 40:17
- Eren N, Uyer G. Sağlık meslek tarihi ve ahlakı, 2. Baskı, Ankara Hatipoğlu Yayınevi 1987.
- Fatoş korkmaz , Meslekleşme ve Ülkemizde Hemşirelik Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi (2011) 59-67
- Gürsoy E, Şahin M B, Daanacı B, Arı S.(2017). Hemşirelerin Akademik-klinik İşbirliğine İlişkin Görüşleri: Eskişehir Örneği. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 2017, 10 (3), 144-152
- Hemşirelerin Akademik-Klinik İşbirliğine İlişkin Görüşleri: Eskişehir Örneği Elif Gürsoy, Berrak Mızrak ŞAHİN, Burçin DAANACI, Semahat ARI, DEUHFED 2017, 10 (3), 144-152
- Hemşireler Arası İşbirliği Derleme Collaboration Amongst Nurses/Serpil Çelik Durmuş, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi,Journal of Health and Nursing Management 2018;5(3):210-216
- Hemşirelik tarihi url:<http://www.un.org.tr/who/nurseturk/hemsirelikiicerik>.10 Ağustos, 2002.
- Hemşireler İçin Etik Sorumluluklar url: <http://www.turkhemsirelerderneği.org.tr/Upload/hemsire%20brosur.pdf> 01 Ocak, 2012

- Henneman EA, Lee JL, Cohen JI. Collaboration: a concept analysis. *J Adv Nurs*.1995; 21:103-109.
- Keser K İ, Çalışkan M, Keskin Z T, Gördebil E, Ebelik Ve Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Okul-Hastane İşbirliğine İlişkin Görüşlerinin Belirlenmesi, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008; 11: 4
- Konak D Ş, Dericioğulları A, Kılınç G.(2008). Burdur Devlet Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin, Öğrenci Hemşirelerinin Klinik Uygulamalarına ve Öğretim Elemanlarıyla İşbirliği Yapmaya İlişkin Görüşleri. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2008;15(1)/1-5
- . Korkut H. Hemşirelerin mesleki Dernekleri ve Dernekler Kanununa İlişkin Bilgileri. *Hemşirelik Esasları Anabilimdalı Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü* 2005. Ankara.
- Lamont S, Brunero S, Lyons S, Foster K, Perry L. Collaboration amongst clinical nursing leadership teams: a mixed methods sequential explanatory study. *J Nurs Manag.* 2015;23:1126-1136.
- Lemetti T, Stolt M, Rickard N, Suhonen R. Collaboration between hospital and primary care nurses: a literature review. *Int Nurs Rev.*2015;62: 248-266.
- Ma C, Shang J, Bott MJ. Linking unit collaboration and nursing leadership to nurse outcomes and quality of care. *J NursAdm.* 2015;45: 435-442.
- McNeill, C., Shattell, M., Rossen, E., Bartlett, R. (2008). Relationship skills building with older adults. *Journal of Nursing Education*, 47:6, 269-271. <https://doi.org/10.3928/01484834-20080601-07>
- Melhuish, E. (1993). The professional role of the nurse. *British Journal of Nursing*, 2:6, 330-335. <https://doi.org/10.12968/bjon.1993.2.6.330>
- Mesleki Profesyonellik ve Bir Meslek Olarak Hemşireler Örneği Haluk TANRIVERDİ, Döndü SÖNMEZ ÖZKAN, *Yönetim Bilimleri Dergisi* (9: 2) 2011 *Journal of Administrative Sciences*

- Moore J, Prentice D, Salfi J. A mixed-methodspilot study of the factors that influence collaboration among registered nurses andregistered practical nurses in acute care. ClinNurs Studies.2017;5:1-
- Temuçin E, Dolu İ, Kargın M. Hemşire-Hemşire İş Birliği Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirliği: klinikte çalışan hemşire örnekleme. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi 2019;6(1)
- Türkiye'de Hemşireliğin Profesyoneleşmesi Kapsamında Değerlendirilmesi ve Avrupa Birliğine Uyum Süreci: Niteliksel Bir Çalışma, Araştırma Evaluation of Nursing Profession within The Scope of Professionalization in Health Services in Turkey and The Process of Harmonization to The European Union: A Qualitative Study/ Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, Sayı / Number: 3 Cilt / Volume: 4, 2017



Bölüm 25

REKTUM ANATOMİSİ

Bartu BADAĞ¹

Giriş

Rektum Anatomisi:

Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda olup 3. sakral vertebra düzeyinde, sigmoid mezokolonun alt ucundan başlar. Rektum, sakrumla koksiksin konkavlığına uygun bir eğrilik göstererek aşağıya doğru uzanır. Bu anteroposterior eğrilige "fleksura sacralis" denir. Bu eğrilik önce aşağıya ve arkaya sonra öne doğrudur. Rektum pelvik diyafragmadan geçerek anal kanalla devam eder. Anorektal kavşak koksiks ucunun biraz aşağısında 2-3 cm önünde yer alır. Rektumun alt ucundan itibaren anal kanal aşağıya ve arkaya uzanır. Bu seviye prostatın alt ucu hizasına denk gelmektedir.(1)

Rektum üst, orta ve alt rektum olmak üzere 3 kısma ayrılır. Anal kanaldan itibaren yukarı doğru 0-7 cm alt rektum, 7-12 cm orta rektum ve 12 cm den sonrası üst rektum olarak kabul edilir. Rektumun üst kısmı boş iken çapı yaklaşık 4 cm civarındadır, alt kısmı geniştir ve "ampulla" adını alır. Rektumun sigmoid kolondan farklı olarak haustraları, "appendices epiploica"ları, mezenteri ve tenyaları bulunmamaktadır. Rektumun üçte iki üst kısmı peritonla örtülüdür. Üst 1/3 kısmı anterior ve lateral yüzden, orta 1/3 kısmı ise anterior yüzde periton ile örtülmüştür. Alt 1/3 kısmı tamamen ekstraperitonealdir. Ön yüzünü örten periton mesaneye geçerek erkeklerde, "excavatio rectovesicalis"i, kadınlarda ise uterusu geçerek "excavatio rectouterina"yı (Douglas çıkması) oluşturur. Rektovezikal çıkma anüsten yaklaşık 7,5 cm uzaklıktadır. Rektumun alt parçasında transvers plikalar vardır. (Houston plikaları) Rektum kanserlerinin lümen içi lokalizasyonunun belirlenmesinde bu plikalar büyük önem taşır. Genellikle üç tanedirler ve en üstteki başlangıca yakın yerde bulunur, sağda veya solda olabilir. Ortadaki (Kohlrausch plikası) en büyüktür, ampullanın hemen üstünde yer alır. Periton bu noktada rektumun önünden karşıya atlar. En alttaki pli-

ka ise orta plikanın 2,5 cm altında yer alıp soldadır. Bu mukozal iç kıvrımlar proktoskopik incelemelerde zorluğa neden olurlar fakat duvarın tüm katmanlarını içerdikleri için hem ayrımı kolay hem de perforasyon riski en az olan yerlerdir.(1-4)

Rektum fonksiyonel olarak iki parçaya ayrılır. Bu parçalardan biri plikanın altı diğeri üstüdür. Üst parça dışkı içerir ve serbest olarak periton boşluğuna doğru genişleyebilme kapasitesine sahiptir. Alt parça normalde boş olup, ekstrapitonealdır ve daha az yer kaplar. Dışkının rektuma geçişi defakasyon isteği olduğu zamandır.(3)

Kalın barsağın splenik fleksuradan sonra gelen kısımlarının kanlanması inferior mezenterik arter ile sağlanır. Splenik fleksura ve inen kolona sol kolik arter , sigmoid kolona sigmoid arter , rektuma da superior rektal arterden gider. Inferior mezenterik arter (İMA) lomber 2-3 seviyesinde, aorta bifurkasyonunun 3-5 cm üstünde, aortun ön yüzünden çıkar ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortanın ön yüzünden ayrılır. Rektum ve anal kanalın arteriyal beslenmesinde superior rektal arter dışında internal iliak arterin dalı arteria rektalis media,internal pudental arterin dalı inferior rektal arter ve abdominal aortanın bifurkasyonundan çıkan arteria sakralis media arterleri de yer alır.(3)

Rektumun çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı superior rektal ven vasıtası ile inferior mezenterik vene dökülür. Inferior mezenterik ven daha sonra splenik ven ve superior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluştururlar. Rektum çevresindeki diğer venlerin bir kısmı da medial ve inferior rektal venler vasıtası ile internal iliak vene dökülürler.(1-4)

Rektum ve anal kanalın lenfatik drenajı genel olarak iki ektramural pleksusla sağlanır. Bu pleksuslar ektoderm ve endodermin birleşme yeri olan pektinat çizgiye göre ayrılır. Pektinat çizginin yukarısındaki lenfatik drenaj arteria

rektalis superioru izleyerek aorta köküne doğru ilerler. Pektinat çizginin altındakiler ise inguinal lenf bezlerine drene olur. Bunlara ek olarak lateral pelvik lenf bezlerine de drenaj olmaktadır. (3)

Anorektal bölgenin sinirsel innervasyonu hem sempatik hem de parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Sempatik sinir lifleri L1-3 ten çıkıp preaortik pleksusa katılırlar. Daha sonra bu sinir lifleri aortun altına doğru uzanarak hipogastrik pleksusu oluştururlar. Parasempatik lifler ise nevri erigentes olarak adlandırılır ve S2-4 ten çıkarlar. Sempatik ve parasempatik lifler birleşerek pelvik pleksusu oluştururlar. Bu pleksustan çıkan sinir lifleri daha sonra anorektum ve çevre ürogenital organlara dağılır.(1-4)

Rektal Fizyoloji:

Rektal fizyolojinin anlaşılabilmesi için rektum ve anal kanalın birlikte değerlendirilip anorektal fizyoloji olarak açıklanması gerekmektedir. Anorektal fizyoloji denince de anlaşılması gereken iki önemli husus fekal kontinans ve defekasyondur. (1-5)

Defekasyon:

Defekasyon karmaşık bir mekanizma olup kolonik kitle hareketi, intra adominal basınç artışı ve pelvik taban gevşemesi ile oluşur. Rektum distansiyona uğradığı zaman internal anal sfinkterler gevşer. Buna rektoanal inhibitör refleksi denir. Böylelikle içerik anal kanalla temas etmiş olur. Aynı zamanda bu basınç artışıyla eksternal anal sfinkter ve puborektalis kası da refleksi olarak gevşer. Gevşeme ile birlikte pelvik yatak aşağı iner, anorektal açıklıklar genişler, karın içi basınç artar ve fekal içeriğin boşaltılması sağlanır. Burada dikkat edilmesi gereken husus defekasyonu başlatan mekanizmanın rektum distansiyonu olduğudur. (1)

Defakasyon olmazsa rektum gevşeyerek defakasyon isteği geçer. Rektal ampullanın fekal kitleye uyum sağlamak amacıyla gösterdiği bu reseptiv tipteki gevşemeye akomodasyon cevabı denir. Büyük hacimlerdeki fekal materyal rektuma hızlıca gelirse akomodasyon cevabı oluşmayabilir ve kortikal inhibisyon da gerçekleştirilemez. Eksternal sfinkterin istemli kasılması defakasyonu 40-60 saniye engelleyebilir. Bu süre bazı durumlarda akomodasyonun oluşması için yetmekle birlikte bazen geçici kaçaklar olabilir.(1-5)

Fekal Kontinans:

Kontinans, dışkılamanın sosyal olarak uygun yer ve zamana ertelenebilmesi yeteneği olarak tanımlanabilir. Serebral uyarıyla birlikte lokal ve spinal refleksleri içeren ve öğrenmekle kazanılan bir mekanizmadır. Pelvik yatağın fonksiyonelliği ve fizyolojik mekanizmalar kontinansı devam ettirir.(1-5)

Fekal kontinansın sağlanmasında rektal mekanizmalar; anorektal açığı, anorektal duyu ve refleks mekanizması, rektumun distansiyonu, tonusu ve kapasitesi, rektumun motilitesi ve boşalması olarak sayılabilir.(5-6)

Kontinansın uzun süreli sağlanmasında anorektal açığı yardımcı olur. Bu açığın oluşmasında puborektal kasın doğrudan çekmesiyle birlikte anorektumun anorektal halka seviyesinde sfinkterler ile sarılmasıyla da oluşur. Bu açığı sol lateral pozisyonda yaklaşık 102+- 18 derecedir. (Barkel ve arkadaşları) Anorektal duyu mekanizması ise geçecek olan içeriğin katı gaita, sıvı ve gaz olarak saptar. İçeriğin ne olduğu pelvik taban kasları ve rektal kastaki duyu resöptörleri ile algılanır.(5-6)

Rektal kompliyan, rektal kasların duvar gerginliğine karşı oluşan direnç olarak tanımlanmıştır. Rektum distansiyona pasif olarak uyum sağlar; intraluminal basınç düşerken, intraluminal volüm artar. Maksimum tolere edilebilen

volüm yetişkinlerde yaklaşık 400 ml'dir. Kalın barsağın distal kısmı fekal kontinansta önemli bir rezervuar fonksiyonuna sahiptir. Boşalma başladığında sigmoid kolon ilk olarak rektuma boşalır. Sigmoid kolonun lateral açılması ve Houston valvleri mekanik bir bariyer oluşturur. Rektum ve sigmoid kolon arasında bir basınç bariyerinin var olduğu düşünülür (O Beirne sfinkteri). Ancak böyle bir bariyerin varlığına dair kesin kanıtlar yoktur. (1-5)

Rektumun istirahat halindeki lümen içi basıncı yaklaşık 5 mmHg dir. Bu basıncın sağlanması için belirli sıklıkta küçük amplitüdü kontraksiyonlar olur. Lümen içi basınç artışı gerçekleşse bile bu dalgaların frekansı ve amplitüdü değişmez. Ortalama amplitüd 10 cm H₂O olup çok düşüktür. Üç tip rektal kontraktil aktivite vardır, frekansı dakikada 5-10 olan basit kontraksiyonlar, frekansı dakikada 3 olup amplitüdü 100 cm H₂O'ya çıkan orta şiddetli kontraksiyonlar ve yüksek amplitüdü yavaş kontraksiyonlardır.(6)

Rektumdaki tümörlere yönelik tedavilerde çeşitli zorluklar mevcuttur. Bunun başlıca nedenleri arasında rektumun anatomik yerleşimi pelvisin dar bir alan olması ürogenital sinirlere ve organlara bitişik olması, anal sfinkter ilişkisi sayılabilir. Rektum kanseri cerrahisi lokal eksizyonlardan radikal rezeksiyonlara hatta pelvik ekzantazyona kadar uzanan geniş bir konudur. Bu kadar değişik ve geniş ameliyatların yapıldığı bir alana yönelik hangi cerrahinin uygulanacağı ve güncel yaklaşım olan neoadjuvan tedavinin verilip verilmeyeceği kararı için hastanın preoperatif değerlendirilmesinin ve kanserin evresinin doğru konulması gerekir. Bununla birlikte değerlendirmeyi yapan cerrahın bilgi ve deneyimi de önemlidir. Aksi halde gereksiz abdominoperineal rezeksiyon yani kalıcı stoma, üriner ve seksüel komplikasyonlar ve lokal nüks oranı artacaktır. Bunların önüne geçmek için yapılacak olan tedavi şekli preoperatif değerlendirme ve evrelemenin doğru olarak yapıldıktan sonra bilgili ve deneyimli cerrah tarafından karar verilmesi gerekir (7).

Ameliyat Öncesi Değerlendirme:

Rektum kanseri tanısında yapılacak ilk basamak iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Hastanın geçmiş tıbbi rahatsızlığı cerrahisi gastrointestinal problemi bulmak için bize katkıda bulunacağından özellikle sorgulanmalıdır. Daha önce barsak ameliyatı öyküsü varsa; anastomozun yeri ve gastrointestinal anatomiyi ortaya koymak gerekir. Hastanın anorektal cerrahi öyküsü varlığı abdominal veya anorektal şikayetleri olan hastalar için önemlidir. Kadınlarda obstetrik öykü gizli pelvik taban ve / veya anal sfinkter hasarını tespit etmek için önemlidir (8).

Hastanın kolorektal hastalık aile öyküsü var mı yok mu o sorgulanmalıdır. Özellikle inflamatuvar barsak hastalığı, polipler, kolorektal kanserler önemlidir. Bir çok ilaç gastrointestinal problemlere neden olabileceğinden hastanın ilaç kullanımını sorgulanmalıdır. Hastanın karın muayenesi ek olarak anüs,perine muayenesi ve dikkatli rektal tuşe gereklidir (8).

Rektal Tuşe:

Her hastaya yapılması gereken genel muayeneden sonra anorektal bölgenin dikkatli bir değerlendirilmesi gerekir. Öncelikle perianal bölgede lokal ileri bir tümörün yapmış olabileceği invazyonu gösteren bir belirtinin (fistül, endurasyon, kızarıklık, apse vb gibi) varlığı araştırılır. Daha sonra rektal tuşe ile rektumdaki tümör muayene edilir. Anodermal sınır (anal girim) 0 kabul edilerek bu seviyeden yukarıya doğru tümörün en alt sınırının kabaca yüksekliği hissedilir. Anal kanalın sonlandığı anorektal sınır, puborektal kas seviyesinde hissedilerek tümörün buraya olan uzaklığı değerlendirilir. Anal kanalın tümör ile olan mesafesi cerraha sfinkter koruyucu cerrahi için ilk bilgiyi verir. Tümörün proksimal ucuna ulaşılmaya çalışılarak boyutu algılanır. Rektum duvarındaki yeri saptanarak ön duvar tümörlerinde vajina veya prostat ilişkisi araştırılır.

Lateral ve arka duvar tümörlerinde çevreye fikse olup olmadığı hissedilir. Bu bulguların varlığı tümörün ileri bir tümör olacağını (T3,T4) gösterebilir. Eğer tümör küçük (2-3 cm) ve rektum duvarında hareketli ise T1,T2 tümör olabilir (1).

Genel olarak rektal tuşe ile tümörü şu şekilde evreleyebiliriz (3);

- Tümör rektum duvarı üzerinde mobil ise (mukoza-submukoza tutulmuş) T1,
- Tümör rektum duvarı üzerinde mobil değil ancak duvarla beraber hareketli ise (m.propria tutulmuş) T2,
- Tümör rektum duvarı ile birlikte hafifçe fiksasyon gösteriyor ise (perirektal dokuya invaze) T3,
- Tümör hiç hareket etmiyor ise (komşu organ ve/veya pelvis duvarı tutulumu) T4 olarak değerlendirilir.

ENDOSKOPI

Anoskopi:

Anoskopi anal kanalı değerlendirmek için yararlı bir araçtır. Çeşitli boyutlarda anoskoplar vardır ve uzunluğu yaklaşık olarak 8 cm boyundadır. Daha geniş anoskop hemoroid tedavisinde lastik bant ligasyonu ve skleroterapi için uygun ekspozure sağlar. Bolca kayganlaştırıcı kullanılarak tıkaçıyla birlikte anal kanala nazikçe yerleştirilir. Tıkaç çıkarılır ve anal kanal incelemesi yapılır. Daha sonra anaoskop çekilerek 90° döndürülür ve anal kanalın her dört çeyreği değerlendirilir. Eğer hasta rektal muayene sırasında şiddetli ağrı şikayeti oluyorsa anoskopu anestezi olmadan yapmamak gerekir (8).

Rektoskopi:

Rijit rektoskop rektumun ve distal sigmoid kolonun değerlendirilmesi için yararlı bir araçtır. Bazen terapötik amaçlı kullanılır.(Sigmoid volvulus) Standart rektoskopun

uzunluğu 25 cm'dir ve çeşitli çapları mevcuttur. Çoğunlukla 15mm veya 19 mm çaplı rektoskoplar diyagnostik incelemelerde kullanılır. Büyük çaplı (25mm) rektoskoplar polipektomi, elektrokoagulasyon ya da detorsiyon(sigmoid volvulus) gibi prosedürlerde kullanılır. Daha küçük çaplı (11mm) çocuk rektoskopları anal darlığı olan hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. Uygun bir rektoskopik inceleme için aspirasyon gereklidir (8).

Fleksible Sigmoidoskopi ve Kolonoskopi:

Video ya da fiberoptik fleksible kolonoskopi rektum ve kolonun görüntülenmesinde mükemmel bir araçtır. Sigmoidoskopinin uzunluğu 60 cm'dir. Sigmoid kolonda genelde fazlalık olmasına rağmen fleksible sigmoidoskop hareketliliği sayesinde splenik fleksuraya kadar kolonun görüntülenmesini sağlar. Lavmanlarla kısmi hazırlık genellikle yeterli olmakta ve hastaları çoğu sedasyonla bu işlemleri tolere edebilmektedir. Kolonoskopların uzunluğu 100 ile 160 cm arasında olup terminal ileum dahil tüm kolonun görüntülenmesini sağlar. Tam bir oral ve lavmanın birlikte uygulandığı barsak temizliği gereklidir. İşlem süresi uzunluğu ve rahatsızlık verici olmasından dolayı genellikle bilinçli sedasyon gereklidir. Sigmoidoskopi ve kolonoskopi hem tanısal hem de tedavi amaçlı kullanılır. Tam barsak hazırlığı yapılmadığı zaman; metan ve hidrojen gazı patlama riskinden dolayı elektrokoter kullanılmamalıdır. Teşhis için kullanılan kolonoskoplar snare, biyopsi forcepsi, elektrokoterlerin geçişine izin veren tek bir kanal sahiptir. Bu kanal aynı zamanda aspirasyon ve yıkama için de kullanılır. Terapötik kolonoskoplar ise eş zamanlı aspirasyon , yıkama, biyopsi forcepsi, veya elektrokotere geçişine izin veren iki kanla sahiptir (8).

Kapsül Endoskopi:

Kapsül endoskopi yutulabilir kameranın kullanıldığı geliştirmekte olan bir teknolojidir. Kamerayı yuttuktan sonra

yakalanan gastrointestinal mukoza görüntüleri, bir kemer yardımıyla tutturulan radyo frekans alıcısına iletilir. Daha sonra bu görüntüler analiz için bir bilgisayara aktarılır. Kapsül endoskopi büyük oranda ince barsak lezyonlarını tespit etmek için kullanılır. Kolorektal hastalık tanısında yararı kanıtlanmamış olmasına rağmen, kolorektal hastalık tanısında da kullanılabileceği ileri sürülmüştür (10-15). Son olarak, manevra kabiliyeti yüksek kapsül geliştirildiğinde bu prosedürün duyarlılığını artırabilir. (8, 15).

Tümör belirteçleri:

Rektum kanserli hastalarda CEA (tanı anında hastaların yaklaşık %70'inde yüksek) ve karbohidrat antijen (CA) 19-9 yükselir ancak, bunların tanı ya da tarama testi olarak kullanılması önerilmez. CEA gastrit, peptik ülser, divertikülit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet veya akut ve kronik inflamatuvar durumlarda yükselir.

CEA rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür. Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride tümör bırakılmış olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemede CEA yükselmesi ise nüks hastalıkla ilişkili olabilir. Tüm bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır. (16)

Görüntüleme Yöntemleri:

Kontrastsız ve Kontrastlı Radyografiler:

İleri radyolojik teknikler olmasına rağmen kolon ve rektum hastalıklarının değerlendirilmesinde kontrastsız ve kontrastlı radyografiler önemli rol oynamaya devam etmektedir. Yatarak ve ayakta çekilen karın radyografileri; batın içi serbest hava, ince barsak ve kalın barsak tıkanıklığını düşündüren gaz opasiteleri ve volvulus tanısında faydalıdır. Kontrastlı çalışmalar; obstrüktif semptomları değerlendirmek, fistül, küçük perforasyonlar ve anastomoz

kaçaklarının teşhisinde faydalıdır. Gastrografin baryum gibi mukozayı detaylı gösteremez, fakat perforasyon veya kaçak şüphesinde bu suda çözünür kontrast madde tavsiye edilir. Çift kontrastlı baryumlu grafi (hava verilmesini takiben baryum kullanımı) kolon içerisinde 1 cm'den büyük lezyonları saptamada %70 ile %90 hassas olduğu rapor edilmiştir. (17) Küçük lezyonların saptanması, özellikle geniş divertikülozisi olan hastalarda zor olabilir. Çift kontrastlı baryumlu grafi kolonoskopisi tam yapılamayan hastalarda kullanılır (8).

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

BT rektum kanseri evrelemede uzak metastazı göstermede kullanılır. Akciğer, karaciğer gibi solid organlardaki metastazı göstermede çok yararlıdır (18). Özellikle alt 2/3 rektum tümörlerini evrelemede ve sfinkter invazyonunu değerlendirmede uzak metastazı değerlendirmek kadar iyi olmayıp faydası kısıtlıdır (19). Mesane gibi pelvis içindeki büyük organlara tümör invazyonunu (T4) gösterebilmekle beraber lokal evrelemede diğer tanı araçlarına göre yetersiz kalır.(19-21) Çünkü BT' nin yumuşak doku rezolusyonu MR dan daha azdır. T1,T2 ve T3 ayrımı yapması zordur. Multidedektör BT'ler ile görüntü imkanı artmasına rağmen yine de lokal evrelemede diğerleri kadar iyi değildir (7, 22).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Rektum kanserinin lokal evresini belirlemede en önemli yöntemlerden biridir. Teknolojinin ilerlemesiyle MRG'de giderek gelişmiştir (7).

Vücut sarmalı-bobinli "vücut-coil" MRG:

İlk standart MRG'ler evrelemede çok faydalı olamamaktadır. BT'ye göre üstünlükleri görülmemiştir. Vücut sarmalı-bobinli MRG'nin çözünürlüğü düşük olduğundan T ve N değerlendirilmesinde BT'den daha iyi değildir. Bu

nedenle bu yöntemle yapılan birçok çalışmada evrelemlerde doğruluk oranları düşük görülmekte ve BT-MRG farkı olmadığı belirtilmektedir (7, 23-26).

Endorektal sarmalı-bobinli “rektalcoil” MRG (ERC-MRG):

Standart MR'lar anorektal bölgede yetersiz olmaları nedeniyle geliştirilmiştir. Rektuma yerleştirilen bir prob yardımı ile rektumun tabakaları ve çevresinin görüntüleri alınır. Rektum ve anal kanal kanseri yanı sıra fistül ve abselelerin doğru tanı konmasında faydalıdır. T değerlendirmesini, özellikle T1, T2 ve erken T3'te %71 ile %91 oranında doğru olarak yapabilir. (24) İleri T3 ve T4 tümörlerini değerlendirmede görüş sahası darlığı ve uygulama zorluğu nedeniyle başarı şansı düşer. Rektumun üst ve orta 1/3 lük kısımlarına doğru görüntü alabilecek şekilde yerleştirilmesinde zorluklar olabilir. Ayrıca rektumda prob varlığı hastada rahatsız edici bir durum yaratabilir ve her zaman uygulamak mümkün olmayabilir. Mezorektal fasyayı gösterememesi ve tıkaçıcı rektum tümörlerinde proksimale geçemeyişi de çok önemli dezavantajıdır (7, 27-34).

Pelvik Faz-array sarmalı-bobinli “phased-array-coil” MRG (PF-MRG):

Geliştirilen bu yüksek çözünürlüklü MRG tekniği ile çok daha detaylı görüntü elde edilmeye başlanmıştır (34). Bu yöntemin sayesinde rektum tümörünün evrelenmesi %71-91 gibi yüksek oranlara çıkmıştır (26-30). PF-MRG ile yapılan evrelemelerde doğruluk oranı BT'den büyük oranda yüksek olmaktadır. Özellikle üst ve orta rektum tümörlerinde rektum duvar tabakaları, mezorektumun ve mezorektal fasyanın (MRF) çok iyi görüntülenmesi T'nin tanımlanmasını çok arttırmıştır. Bu tetkikte MRF'nin çok iyi görülmesi, lokal nüks açısından çok önemli olan bu fasyanın T3 ve T4 tümörleri ile ilişkisini, net bir şekilde ortaya koymaya başlamıştır (35). Son yıllarda bu teknikle

yapılan evreleme çalışmalarında T3 tümörlerin mezorektum içerisinde ilerlemesi ve MRF'ya yakınlığı mm olarak ölçülmüş ve bu değerler ameliyat sonrası patolojik incelemede piyeste yapılan ölçümlerle %95'lere varan oranda örtüşmüştür (36, 37). Ameliyat sonrası patolojik olarak farklı sınıflandırması yapılan T3 tümörlerin (38), MRF ilişkisi PF-MRG ile yüksek doğruluk oranlarında gösterilmesi bu tümörlerin tedavi öncesi ayırımlarının iyi bir şekilde yapılmasını sağlayacak ve tedavinin seçiminde büyük rol oynayacaktır. T3 tümörlerin bu alt sınıflandırmasına göre bu tümörlerin nüks ve sağkalım açısından farklı davranış yaptığı gösterilmiştir. Merkel ve ark. ameliyat sonrası yaptıkları bir çalışmada T3 tümörlerin mezorektum içine olan invazyonu 5 mm'ye göre iki gruba ayırmış ve gruplar, lenf bezi invazyonu ve 5 yıllık yaşam açısından değerlendirilmiştir (39). T3 tümörlerin, T3a (<5mm) olanlarının 5 yıllık yaşamı, lenf bezi tutulumları T2 tümörlerine benzer bir davranış gösterirken, T3b'ler (>5mm) belirgin olarak daha agresif bir tutum sergilemişlerdir (39). Bu çalışma 5 mm ve altı T3'lerin, T2 tümörler gibi davrandığını göstermektedir. T3 tümörlerin ameliyat öncesi evrelemede iyi bir ayırımı yapıldığında neoadjuvan tedavilerin daha seçici olarak yapılabileceği belirtilmektedir (24, 40). PF-MRG, T3'ün detaylı değerlendirilmesinde ve tümörün MRF ile ilişkisinin saptanmasında iyi sonuç vermekle beraber bazı durumların değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Örneğin alt 1/3 rektum tümörlerinde bu sorun ortaya çıkmaktadır. Üst 2/3 tümörlerinin aksine bu bölgede mezorektumun aşağıya doğru incilmesi, ön tarafta hemen hiç kalmaması, komşu organlarla çok yakın temas içinde olması, yağlı dokuların azalması doğru evrelemede zorluklara yol açmaktadır (41). Yapılan bir çalışmada alt 1/3 rektum tümörlerinde %63 oranında genel bir doğruluk oranı sağlanırken arka duvardaki tümörlerde bu oran %83'e çıkmakta ancak ön duvarda ise %22'ye düşmektedir (42). Öte yandan PF-MRG, sfinkter

kasları ile özellikle internal sfinkter ile tümörün ilişkisini ayırt etmede yeterli olmayabilmektedir. Halbuki bu ayırımın yapılması cerrahi tedaviyi tamamen etkiler. Eksternal kas invazyonu olmayan buna karşın internal sfinkter invazyonu olan bir hastada “intersfinkterik bir rezeksiyon ve koloanal anastomoz” kararı verilebilir. Bu ayırım yapılamaz ise bu hastada APR gündeme gelecektir. Bu ayırımı yapabilmek için Endoanal Ultrasonografi (EAUS) kullanılması gerekecektir. PF-MRG’de T1 ve T2 tümörlerinin farklılığını ortaya koymada da bazen sıkıntı yaşanır. Alt 1/3 rektum tümörlerinde bu daha sık gözlenir. Burada da ERUS T1-T2 ayırımını daha iyi yapar. Öte yandan alt 1/3 T2 tümörlerin özellikle ön duvarda yerleşenlerin komşu organla aralarında mezorektum olmaması nedeni ile “lokal ileri tümör” gibi düşünülmesi ve neoadjuvan tedavi alması gündeme gelebilir (43).

Evrelemede önemli diğer bir unsur da lenf bezinin (N) durumudur. T ne olursa olsun, N’nin pozitif olması evre III’ü (lokal ileri tümör) göstereceğinden bu hastalara neoadjuvan tedavinin eklenmesi gündeme gelecek ve hastanın prognozu açısından da oldukça önemli bilgi verecektir. Lenf bezi pozitifliği lokal nüks riskini çok artırır. Hollanda çalışmasında evre III (TxN1) tümörlerde lokal nüks oranı, evre I (T1-2 No) tümörlerden on misli ve evre II (T3-4 No) tümörlerden ise üç misli fazla görülmüştür (44). Bu nedenle lenf bezinin evrelemede çok önemi vardır. Görüntülemede lenf bezi metastazında, lenf bezinin morfolojik yapısı önemli bir göstergedir. Lenf bezi büyüklüğü bunlardan birisidir. 8 mm’den büyük olanlar metastaz olarak kabul edilir (45). Ancak büyümüş metastatik lenf bezi reaktif lenf bezleri ile de karışabilir. Öte yandan patolojik incelemede metastatik lenf bezlerinin %50’si 5 mm’den daha küçüktür. 4 mm’den büyük olanlarda metastaz oranı artar (24). Görüntülemede metastatik olmuş bu küçük lenf bezleri de ayırt edilemeyebilir. Bu ve benzer nedenlerden lenf bezi büyüklüğüne göre invazyona karar vermede ya-

nılmalar olmakta ve doğruluk oranı %70-80'ler arasında kalmaktadır. Bu da ameliyat öncesi evrelemede belirgin bir yetersizlik olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda lenf bezinin yapısının PF-MR ile ortaya konulması N değerlendirmesinin oranını çok arttırmıştır (7).

Endorektal ve Endoanal Ultrasonografi:

Endorektal ultrason esas olarak rektumdaki neoplastik lezyonların invazyon derinliğini değerlendirmek için kullanılır. Normal rektum duvarı 5 tabakalı bir yapı olarak görülür. Ultrason iyi huylu polipleri invaziv tümörlerden submukozal tabakanın bütünlüğünden yola çıkarak ayırt edebilir. Ultrason yüzeysel T1,T2 tümörlerini, derin T3,T4 tümörlerden ayırt edebilir. Genel olarak rektal ultrasonun duvar invazyon derinliğini saptamada doğruluk oranı %81 ile %94 arasında değişmektedir. (46) Bu yöntemle aynı zamanda perirektal büyümüş lenf nodları da görülebilir ve hangisinin metastaz olduğunu söyleyebilir. Patolojik olarak pozitif lenf nodlarını saptama oranı %58-%83 arasındadır. Cerrahi sonrası erken lokal rekürrensi saptamada faydalıdır (8).

KAYNAKÇA

1. Sayek İ, Temel Cerrahi Gastrointestinal Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi Ed: İ Sayek, 3. baskı, Güneş Kitabevi, 122:1243-9 Ankara, 2004
2. Keith L. Moore Arthur F. Dalley Pelvis ve Perineum, Kliniğe Yönelik Anatomi, Nobel Kitabevi 4.Baskı, 385-8, İstanbul, 2007.
- 3.Taviloğlu K, Laparoskopik Rektum Kanseri Cerrahisinde Kanama, 11. Ulusal Endoskopik Laparoskopik Cerrahi Kongresi Bodrum, 2013
- 4.Kuzu M.A, Aşlar A.K, Rektum Kanseri: Radikal Cerrahinin İlkeleri, Türk Kolorektal Cerrahi Derneği
- 5.Menteş B, Kolorektal Cerrahi Çalışma Grubu, Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi AD, Ankara
- 6.Guyton Arthur C. Gastrointestinal Sistem Fizyolojisi. Textbook of Medical Physiology Guyton and Hull , Çeviri Ed: Yeğen B, Alican İ, Solakoğlu Z, İstanbul, 2014.
- 7.Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. (der.) (2010), *Kolon ve Rektum Cerrahisi*. İstanbul, Seçil Ofset ve Matbaacılık. s: 371-398.
- 8.Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. (2015) *Schwartz's Principles of Surgery. Tenth Edition*. United States. McGraw-Hill Education.
- 9.McGory, ML, Shekelle, PG, Ko, CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1623.
- 10.Beynon J, Mortensen NJM, Foy DMA, Channer JL. Preoperative assessment of local invasion in rectal cancer: Digital examination, endoluminal sonography or computed tomography? Br J Surg 1986;73:1015-1017.
- 11.Tran K. Capsule colonoscopy: PillCam Colon. Issues Emerg Health Technol. 2007;106:1-4.

- 12.de Franchis R, Rondonotti E, Villa F. Capsule endoscopy—state of the art. *Dig Dis*. 2007;25:249-251.
- 13.Fireman Z, Kopelman Y. The colon: the latest terrain for capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2007;39:895-899.
- 14.Spada C, De Vincentis F, Cesaro P, et al. Accuracy and safety of second-generation PillCam COLON capsule for colorectal polyp detection. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5:173-178.
- 15.Keller J, Fibbe C, Rosien U, et al. Recent advances in capsule endoscopy: development of maneuverable capsules. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:561-566.
- 16.<http://www.tcderrahi.org/bolum/674>. Erişim tarihi: 12.04.2016.
- 17.Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:38-75.
- 18.Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.
- 19.Maier A, Fuchsjager M. Preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* 2003;47:89-97.
- 20.Beets-Tan RGH, Beets GL, Borstlap ACW, Engelshoven J.M.A, Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high-resolution MRI? *Abdom Imaging* 2000;25:533-541.
- 21.Kim NK, Kim MJ, Park JK, Park SIL, Min JS, Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 2000;7:732-737.
- 22.Kulinna C, Eibel R, Matzek W, Bonel H, Strauss T, Scheidler J, Staging of rectal cancer: Diagnostic potential of multiplanar reconstructions with MDCT. *AJR* 2004;183:421-427.

23. Mathur P, Smith JJ, Ramsey C, Owen M, Thorpe A, Dawson PM. Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Disease* 2003;5:396-401.
24. Regina Beets-Tan R, Beets GL. Rectal Cancer: Review with emphasis on MR Imaging. *Radiology* 2004;232:335-346.
25. Starck M, Bohe M, Fork FT, Lindstrom C, Sjoberg S. Endoluminal ultrasound and low-field MRI are superior to clinical examination in the preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Surg* 1995;161:841-845.
26. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR. CT and MRI in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996;200:443-451.
27. Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal MRI. *Dis Colon Rectum* 2000;43:338-345.
28. Maldjian C, Smith R, Kilger A, Kochman M. Endorectal surface coil MRI as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdom Imaging* 2000;25:75-80.
29. Chan TW, Kressel HY, Milestone B, Rosato E, Daly J. Rectal carcinoma: Staging at MRI with endorectal surface coil. *Radiology* 1991;181:461-467.
30. Vogl TJ, Pegios W, Mack MG, et al. Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MRI. *AJR* 1997;168:1427-1434.
31. Akin O, Nessar G, Agildere MA, Aydog G. Preoperative local staging of rectal cancer with endorectal MRI comparison with histopathologic findings. *J Clinical Imaging* 2004;28:432-438.
32. Böni HRA, Meyenberger C, Lundquist JP, Trinkler F, Lütolf U, Krestin GP. Value of endorectal coil versus body coil MRI for diagnosis of recurrent pelvic malignancies. *Abdom Imaging* 1996;21:345-352.

33. Hünnerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. *Surg Endosc* 2000;14:1005-1009.
34. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, et al. Comparison between endorectal coil and pelvic phased-array coil MRI in patients with anorectal tumor. *Am J Surg*, 2003;185:328-332.
35. Beets-Tan RGH, Vliegen RFA, Kessels AGH, Boven HV, Bruine AD. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
36. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ (Clin Res ed)* 2006;333:779-785.
37. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
38. Hermanek P, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH (1993) *UICC TNM suppl. 1993. Acometary on uniform use.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York).
39. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298-304.
40. Beets-Tan RGH. MRI in rectal cancer: the T satage and circumferential resection margin. *Colorectal Diseases* 2003;5:392-395.
41. Salerno G, Daniels IR, Brown G. MRI imaging of the low rectum: defining the radiological anatomy. *Colorectal Disease* 2006;8(suppl.3):10-13.
42. Peschard F, Cuenod CA, Benoist S, et al. Accuracy of MRI in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1603-1609.

- 43.Crawshaw A, Hennigan T, Smedley FH, Leslie MD.
Perioperative radiotherapy for rectal cancer: the case for a selective pre-operative approach-the third way. *Colorectal Disease* 2003;5:367-372.
- 44.Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
- 45.Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging rectal cancer: are there any criteria in addition to size? *Eur J Radiol* 2004;52:78-83.
- 46.Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:10-15.