

CERRAHİ TEMELLİ HASTALIKLARDA TIBBİ TANİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Feray AYDIN
Doç. Dr. Özgür ALBUZ

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKIR
Dr. Öğr. Üyesi Filiz YAĞCI
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPAR
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Nevzat FİRİDİN
Dr. Öğr. Üyesi Özgür ALTINBAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Özgür EROĞUL
Uzm. Dr. Anıl ERKAN
Dr. Cengiz Fatih SAY
Dr. Erim ŞENYURT
Dr. Hacer ASLAN
Dr. İsmail Mert BAŞ
Dr. Okan PEZEK
Dr. Özge Beyza ALYAVUZ

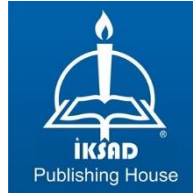
CERRAHİ TEMELLİ HASTALIKLARDA TIBBİ TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Feray AYDIN
Doç. Dr. Özgür ALBUZ

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKIR
Dr. Öğr. Üyesi Filiz YAĞCI
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPAR
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Nevzat FİRİDİN
Dr. Öğr. Üyesi Özgür ALTINBAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Özgür EROĞUL
Uzm. Dr. Anıl ERKAN
Dr. Cengiz Fatih SAY
Dr. Erim ŞENYURT
Dr. Hacer ASLAN
Dr. İsmail Mert BAŞ
Dr. Okan PEZEK
Dr. Özge Beyza ALYAVUZ



Copyright © 2021 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2021©

ISBN: 978-625-7562-63-8
Cover Design: İbrahim KAYA
August / 2021
Ankara / Turkey
Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN / ÖNSÖZ

Doç. Dr. Feray AYDIN

Doç. Dr. Özgür ALBUZ1

BÖLÜM 1

RASTLANTISAL SAPTANAN ADRENAL KİTLELERİN OPERASYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Anıl ERKAN.....3

BÖLÜM 2

MİDE KANSERİNDE MOLEKÜLER SINIFLAMALAR: SON 10 YILIN SINIFLAMA MODELLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKIR.....21

BÖLÜM 3

SAÇ EKİMİNDE BİLİNMESİ GEREKEN TEMEL PRENSİP VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPAR.....39

BÖLÜM 4

KARDİYAK MİKSOMA

Dr. Öğr. Üyesi Özgür ALTINBAŞ.....57

BÖLÜM 5

TRAVMATİK SPİNAL KORD YARALANMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Nevzat FİRİDİN.....69

BÖLÜM 6

ULTRAVİYOLE C DEZENFEKSİYONU VE PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ALANINDA KULLANIMI

Dr. Öğr. Üyesi Filiz YAĞCI.....87

BÖLÜM 7

KURU GÖZ HASTALIĞI TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Özgür EROĞUL, Dr. Cengiz Fatih SAY,

Dr. Erim ŞENYURT, Dr. Hacer ASLAN, Dr. İsmail Mert BAŞ,

Dr. Okan PEZEK, Dr. Özge Beyza ALYAVUZ.....103

ÖN SÖZ

Farklı tıp disiplinlerindeki problemleri konu alan değerli meslektaşlarımızın güncel literatürler ışığında hazırladıkları bu kitap bölümünün editörlüğünü yapmaktan kıvanç duyuyor ve diğer meslektaşlarımızın faydalanacağı bir kaynak olarak görüyoruz.

Doç. Dr. Feray AYDIN¹

Doç. Dr. Özgür ALBUZ²

¹TCSB Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi , Genel Cerrahi.
ferayaydin2008@hotmail.com

² Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği& Ankara/ Türkiye. oalbuz@gmail.com

BÖLÜM 1

RASTLANTISAL SAPTANAN ADRENAL KİTLELERİN OPERASYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Anıl ERKAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye, dr.anilerkan@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-3130-9046

GİRİŞ

Adrenal insidentaloma, yapılan kesitsel görüntüleme yöntemlerinde 1 cm'nin üzerinde rastlantısal bulunan kitlelere verilen addır. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık %5'dir (Song ve ark., 2008). Yaşla birlikte insidentaloma görülme sıklığı artar (Young Jr, 2000). İnsidentalomaların yaklaşık %20'si cerrahi girişim gerektirir (Young Jr, 2007).

İnsidentalomların değerlendirilmesinde ve takibinde doğru radyolojik görüntüleme yönteminin seçilmesi, doğru hormonal değerlendirme yapılması önemlidir. Gerekli durumlarda radyoloji uzmanı, biyokimya uzmanı ve endokrinoloji uzmanı ile fikir alışverişi yapılmalıdır.

1. ANATOMİ

Adrenal bezler, her bir böbreğin üst-orta kesiminde, Gerota fasyasının içerisinde retroperitoneal yerleşimli 4-5 gram ağırlığında, 4-6 cm uzunluğunda ve 2-3 cm genişliğinde, boyutlarının aksine vücudun normal hormonal dengesini sağlamada çok önemli fonksiyonları olan organlardır. Korteks ve medulla olmak üzere iki tabakadan oluşur. Adrenal kortekste kendi içinde glomerulosa, fasikulata ve retikülaris olmak üzere 3 bölgeye ayrılır.

Sağ adrenal bez böbreğin üzerine oturmuş bir üçgen şeklindedir. Önde karaciğer, medialde vena kava, arkada diyafram ve plevra, aşağıda sağ böbrek ile komşuluk gösterir. Sol adrenal bez daha ince yapıdadır.

Medialde aort, önde mide ve pankreas, üstte dalak, altta sol böbrek, arkada diyafram ve plevra ile komşudur.

Adrenal bezin a beslenmesi böbrek damarlarının üzerinde yerleşimli bir ağ gibidir ve birçok arterden dal alır. Esas beslenmesi inferior frenik arterden olur. Bunun dışında aort, renal arter, çölyak arterden dallar alır. Arterlerin aksine venöz damarları sade ve basittir. Sağ adrenal ven kısadır ve vena cavaya arkadan açılır. Sol adrenal ven sağa göre daha uzun ve dik açılı olarak sol renal vene açılır. Lenfatik drenajı ise lateral aortik lenf nodu zincirlerine olur.

2. ADRENAL KİTLELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.1. Radyolojik değerlendirme

2.1.1. Ultrasonografi

Adrenal kitlelerin saptanmasında ve karakterize edilmesinde ultrasonografi tam anlamı ile yeterli bir tetkik değildir. Bununla beraber birçok adrenal insidentalomaya başka nedenler ile yapılan ultrasonografilerde tanı konulur (Bhargav ve ark., 2008). Anatomik farklılıklar nedeniyle sağ adrenal kitlelerin saptanması sola nazaran daha kolaydır (Barzon ve ark., 2003).

2.1.2. Bilgisayarlı tomografi

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT), hücre için yağ miktarını çok iyi saptayabildiği için adenomların %70'inde tek başına tanı koydurabilir. Kontrastsız BT'de 10 Hounsfield ünitesi (HU)'nden küçük dansite yüksek hücre içi yağ miktarını gösterdiği için adenomlar için tanı koydurucudur (Korobkin ve ark., 1996). Eğer 0

HU dansite eşik değeri kullanılırsa %100 özgüllük ile adenom tanısı konulabilir ancak tüm adenomlar bu değerde olmadığı için %71 duyarlılık, %98 özgüllük ile eşik değeri 10 HU belirlenmiştir (G. Boland ve ark., 1998). Ancak bazı adrenal metastazlarda <10 HU dansite gösterebilir (Fassnacht ve ark., 2016). Bu nedenle bilinen malignitesi olan hastalarda bu durum göz ardı edilmemelidir.

Bazı adrenal kitlelerde kontrastlı BT tanı konulmasında yardımcı olabilir. Düzensiz sınırlar veya kontrast tutan ince duvar yapısı malignite düşündürür. Yine kontrastlı BT ile histogram analizi yapılarak kitlenin karakterizasyonu yapılabilir.

Adrenal adenomların %30'unda düşük yağ içeriğine sahiptir ve dansiteleri kontrastsız BT'de 10 HU'den büyüktür. Bunlara atipik adenom denilir (G. Boland ve ark., 1998). Yağ fakir adenomlar kontrast verildikten sonra hızlı yıkanma gösterirler. Bu nedenle kontrast madde yıkanması yağ fakir adenomun diğer adrenal kitlelerden ayırımında sıkça kullanılır (Fassnacht ve ark., 2016; Korobkin ve ark., 1996). Ölçüm için kontrastsız, arteryel faz ve geç faz görüntülerindeki HU değerleri kullanılır. Kesin yıkanma için %60'ın üzerinde, göreceli yıkanma için %40'ın üzerindeki değerler yağ fakir adenomu düşündürür (G. W. Boland ve ark., 2008). Formülleri aşağıdaki gibidir;

Kesin yıkanma (%); $[(\text{arteryel-geç faz})/(\text{arteryel-kontrastsız}) \times 100]$

Göreceli yıkanma (%); $[(\text{arteryel-geç faz})/\text{arteryel} \times 100]$

Bu noktada renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinom metastazlarının da yağ fakir adenom gibi davrandığını akılda tutmak gereklidir (Choi ve ark., 2013).

2.1.3. Manyetik rezonans görüntüleme

Bilgisayarlı tomografide olduğu gibi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de yağ içeriğini değerlendirerek tanı koyar. Yapılan çalışmalarda BT ile MRG benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (Giles WL Boland, 2010).

2.1.4. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri

Biyokimyasal değerlendirme ve kesitsel görüntülemedeki yüksek doğruluk oranları, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı azaltmıştır. İşaretlenmiş bir kolesterol analogu olan NP59 ve karbon-metomidat adrenokortikal hücreler tarafından tutulur. Her iki ajanla da yapılan çalışmalarda kısıtlı ve yanlış bilgiler edinildiği için klinik pratikte pek kullanılmamaktadır (Hennings ve ark., 2006; Tauchmanova ve ark., 2004). Bunun yanında feokromasitoma saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip metiodobenzilguanil (MIBG) sintigrafisi ile görüntüleme ve biyokimyasal analizlerle aynı duyarlılıkta tanı konulabildiği için rutin kullanıma pek girmemiştir (Timmers ve ark., 2007). BT görüntüleri ve klinik bilgiler ile benign/malign ayrımı net yapılamayan kitlelerde ¹⁸F-FDG-PET (Florin-18- florodeoksizlikoz pozitron emisyon tomografisi) alternatif olarak kullanılabilir (G. W. Boland ve ark., 2008).

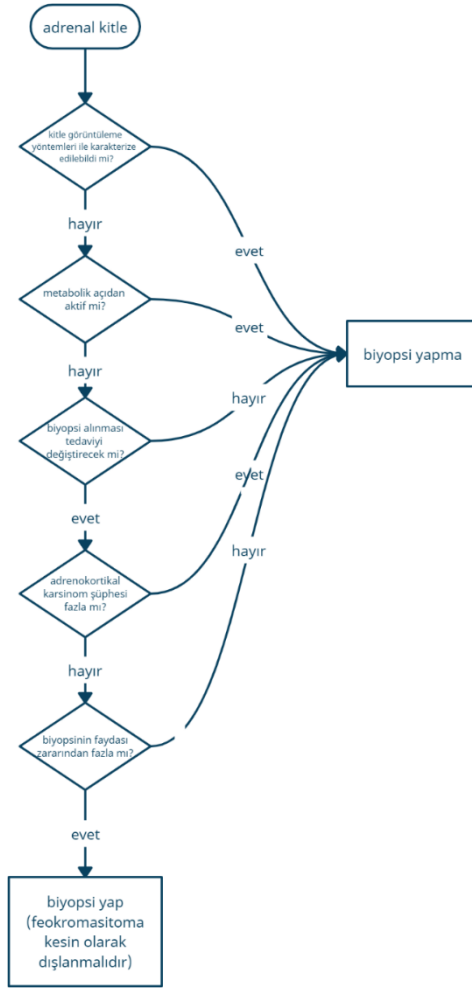
2.1.5. Boyut ve büyüme hızı

Retroperitoneal alanda adrenal kitleler 20 cm'ye ulaşana kadar belirti vermeden büyüyebilir. Bununla beraber adrenal insidentalomaların ortalama tanı konulma boyutu 3 cm'dir (Mantero ve ark., 2000). Genellikle büyük boyutlu kitleler, daha kötü klinik ve patolojik özellikler taşımaktadır (Barzon ve ark., 2003). 4 cm'nin altındaki kitleler hormonal açıdan inaktif ise güvenle izlenebilir (Grumbach ve ark., 2003). 6 cm'nin üzerindeki kitleler aksi kanıtlanıncaya kadar malign kabul edilir, bununla beraber kitle görüntüsünün boyuttan daha önemli olduğunu gösteren yayınlarda vardır (Azoury ve ark., 2017). 4-6 cm arasındaki kitlelerin %6'sı maligndir (Cicala ve ark., 2006). Adrenal kitlelerin sıklığının yaşla birlikte arttığı bilindiğinden özellikle genç hastalarda 4 cm'nin altındaki kitlelerde daha yakın izlem ve belki de cerrahi planlanırken; yaşlı, komorbid bir hastada 4 cm'nin üzerindeki kitleler dahi izlenebilir (Young Jr, 2007).

Rezeke edilmeyen adrenal kitlelerin büyüme hızı takip edilmelidir. Büyüyen kitleler rezeke edilse de çoğunun patolojisi benignedir ve adenomların malign dönüşümü çok nadir görülür (1/1000) (Barzon ve ark., 2003). Avrupa endokrinoloji cemiyeti 4 cm'nin altındaki benign radyolojik karakterli hormon inaktif kitlelerin takibini önermemektedir. Diğer lezyonlar içinse 6-12 aylık takipler önerilmektedir. Tümör çapında %20'den fazla artış olması (en az 5 mm büyüme olmalı) klinik açıdan önemlidir (Fassnacht ve ark., 2016).

2.2. Adrenal kitle biyopsisi

Günümüz görüntüleme yöntemlerinin gelişmiş özellikleri sayesinde adrenal kitle biyopsisi kullanım oranı oldukça düşmüştür. Temel olarak görüntüleme yöntemleri ile net karar verilemedi ise ve tanı, tedavinin şeklini değiştirecek ise önerilmektedir (Fassnacht ve ark., 2016). Biyopsinin en sık görülen komplikasyonu kanamadır. Pnömotoraksa ve hemotoraks diğer nadir görülen komplikasyonlardır (Quayle ve ark., 2007). Biyopsi öncesi en önemli husus feokromasitomanın dışlanmasıdır aksi halde hayatı tehdit edici hipertansif krize neden olabilir (Grumbach ve ark., 2003). Biyopsi kararı verirken değerlendirilmesi gereken basamaklar şekil 1’de gösterilmiştir (Partin ve ark., 2020).



Şekil 1: Adrenal kitlelere yaklaşımda biyopsi algoritması

2.3. Hormonal değerlendirme

İnsidentalomaların yaklaşık %10'u hormon aktif olduğu için tüm insidentalomaların hormonal açıdan değerlendirilmesi önerilir. Hormonal değerlendirmede tüm hastalarda kortizol ve katekolamin düzeyleri değerlendirilirken, hipertansiyonu olan hastalarda ek olarak

aldosteron düzeyleri de değerlendirilmelidir (Grumbach ve ark., 2003).

Adrenal insidentalomaların %5-8'inde aşırı glikokortikoid salınımı görülür (Barzon ve ark., 2003). Aşırı glikokortikoid salınımı 3 şekilde değerlendirilebilir;

1. Düşük doz deksametazon baskılama testi
2. Gece tükürük kortizolü ölçümü
3. 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü

Endokrinoloji cemiyetinin kılavuzunda aşırı glikokortikoid salınımı değerlendirmek için düşük doz deksametazon baskılama testi veya 24 gece tükürük kortizolü ölçümü önerilmektedir. Düşük doz deksametazon baskılama testinde hastaya gece saat 11-12 arasında 1 mg deksametazon verilir ve sabah 8-9 arasında serum kortizol düzeyi ölçülür. Eğer hastanın kortizol seviyesi $5\mu\text{g/dl}$ altında ise hiperkortizolemi %95 özgüllük ile dışlanabilir. Bu test yapılmadan önce yanlış pozitif sonuçları azaltmak için burun spreylere veya kremler ile dışarıdan steroid maruziyeti ve kadınlarda oral kontraseptif kullanımı sorgulanmalıdır. Gece tükürük kortizolü ölçümü için gece saat 11'de alınan tükürük örneğinde 145 ng/dl geçen değerlerde %90 özgüllük ve duyarlılık ile hiperkortizolemi tanısı konulabilir. Normal sirkadyen kortizol salınımını etkileyebilen depresyon, değişken uyku düzeni, kronik hastalık testin yanlış pozitif sonuç vermesine neden olabilir (Nieman ve ark., 2008).

Adrenal insidentalomaların %5'ini feokromasitoma oluşturur (Young Jr, 2007). Feokromasitoma tanısı plazma serbest fraksiyone metanefrin düzeyi veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin düzeyi ölçülerek konulur. Her iki testin de duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Bu nedenle feokromasitoma tanısında bu iki testten herhangi birisi kullanılabilir (Grossman ve ark., 2006). Plazma serbest metanefrin ölçümünden önce aç olmalı, özellikle kafeinli içeceklerden uzak durulmalı, asetaminofen, trisiklik antidepresan, fenoksibenzamin gibi ilaçlar testten 5 gün önce kesilmelidir (Eisenhofer ve ark., 2003). Hasta sırt üstü pozisyonda 20 dakika dinlendikten sonra kan alınır (Grossman ve ark., 2006). Normetanefrin için 2.2 nmol/L (400 ng/dl), metanefrin için 1.2 nmol/L (236 ng/dl) üzerindeki değerler feokromasitoma tanısını kuvvetle düşündürür (Eisenhofer ve ark., 2003). 24 saatlik idrarda metanefrin >1531 nmol/gün, normetanefrin >4001 nmol/gün veya toplam metanefrin 1563 nmol/gün ise %97 duyarlılık ve %91 özgüllük ile feokromasitoma tanısı konulabilir (Perry ve ark., 2007). 24 saatlik idrar toplanması sabah ikinci idrar ile başlayıp ertesi günün ilk idrarı ile sonlanır.

Aldosteron aşırı salınımı (Conn sendromu) tüm insidentalomaların yaklaşık %1'inde görülür (Young Jr, 2000). Ancak yeni tanı almış hipertansif hastaların %5'inde aldosteron salgılayan adenom saptanması nedeniyle tüm insidentalomaların değerlendirilmesinde rutin ölçümü önerilmese de kişide yeni tanı almış hipertansiyon ile birlikte adrenal adenom varlığında aldosteron düzeyi değerlendirilmelidir (Rossi ve ark., 2006). Sabah 8-10 saatleri

arasında alınan plazma aldosteron(ng/dl) / renin(ng/ml/saat) oranı >20 ve beraberinde aldosteron konsantrasyonu >15 ng/ml ise Conn sendromu tanısı konulur. Renin anjiotensin aldosteron sistemini etkileyen potasyum tutucu diüretik olan amilorid ve mineralokortikoid reseptör blokeri olan spiranolakton testten 6 hafta önce kesilmelidir (Young, 2007).

Adrenal insidentalomalar için rutin seks hormonların değerlendirilmesi önerilmemektedir (Grumbach ve ark., 2003; Young Jr, 2007). Adrenal seks hormonu salgılayan insidentalomalar oldukça nadirdir. En çok adrenal seks steroidi salgılayan kitleler adrenokortikal karsinomlardır (Cordera ve ark., 2003).

Yapılan hormonal değerlendirme sonrası metabolik açıdan aktif saptanan kitlelere boyuttan bağımsız olarak cerrahi önerilir. Metabolik açıdan aktif olmayan bir kitlenin takiplerde metabolik aktif hale gelme olasılığı %2'dir (Barzon ve ark., 2003). Bu nedenle eğer yeni gelişen bir endokrinolojik patoloji (hipertansiyon, diyabetes mellitus vb.) saptanmaz ise ilk değerlendirmede hormonal açıdan inaktif olan kitlelere tekrar değerlendirme yapmadan sadece takibi yeterlidir (Fassnacht ve ark., 2016).

3. ADRENALEKTOMİ ENDİKASYONLARI

Adrenal bezin cerrahi olarak çıkarılması ameliyatı genellikle fonksiyonel adrenal kitlelere ve malignite şüphesi olan kitlelere yapılır. Malignite şüphesi, adrenal bezin primer malignitesi olan adrenokortikal karsinom olabileceği gibi, diğer organ malignitelerinin

(akciğer, meme, böbrek, deri vb.) metastazı olarak da görülebilir.
Adrenalektomi endikasyonları tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Adrenalektomi endikasyonları (Partin ve ark., 2020)

Fonksiyonel adrenal kitleler
<ul style="list-style-type: none">❖ Aldosteron salgılayan adenomlar (Conn sendromu)❖ Kortizol salgılayan adenomalar (Cushing sendromu)❖ Transsfenoidal cerrahi ile başarı sağlanamayan hipofiz kaynaklı Cushing sendromu❖ Bilateral adrenal hiperplazi❖ Feokromasitoma❖ Virilizasyon/feminizasyona neden olan adrenal androjen/östrojen salgılayan tümörler
Fonksiyonel olmayan adrenal kitleler
<ul style="list-style-type: none">❖ Histolojik olarak kanıtlanmış adrenokortikal karsinom❖ Kist veya miyelolipom gibi semptomatik adrenal kitleler❖ Rastlantısal adrenal kitleler (insidentaloma);<ul style="list-style-type: none">➤ Boyut kriterleri;<ul style="list-style-type: none">• ≥ 6 cm insidentaloma• 4-6 cm arası olan ancak düzensiz sınır veya heterojen kontrastlanma gibi şüpheli insidentaloma• < 4 cm olan ve %20’den fazla büyüyen insidentaloma (maksimum çapında en az 5 mm büyüme olmalı)➤ Radyolojik kriterler;<ul style="list-style-type: none">• Kontrastsız bilgisayarlı tomografide > 10 HU dansitede olması• Kontrastlı bilgisayarlı tomografide %50’den az yıkanma göstermesi ve geç fazda > 35 HU dansitede olması• Manyetik rezonans görüntülemelerde kimyasal kayma yağ zengin adenomla uyumlu değilse (faz dışı görüntülemelerde sinyal yoğunluğu kaybı)• ^{18}F-FDG-PET (Florin-18- florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi)’nde tutulum görülmesi veya karaciğerden daha fazla tutulum göstermesi❖ Adrenal dışı primer kanserlerde, soliter adrenal metastaz varlığında

4. ADRENAL BEZ ANOMALİLERİ

Adrenal bezlerin pozisyonu böbrekten bağımsızdır. Böbrek ektopik yerleşimli olsa bile adrenal bez normal yerinde yerleşim gösterir. Ancak nadir olarak adrenal ektopi görülebilir. Adrenal bez özellikle böbreğin üst kutbunda subkapsüler yerleşim gösterebilir. Bu durum çok ender olarak soliter böbrek nedeniyle ameliyat planlanan bir hastada soliter subkapsüler yerleşimli ektopik adrenal bez olması durumunda hastada böbrek yetmezliği ile birlikte adrenal yetmezlik de gelişmesine neden olabilir. Bunun dışında karın içi veya retroperitoneal alanda kortikal artık şeklinde görülebilir. Renal agenezi ile birlikte adrenal agenezi görülebilir. Nadiren ekstramedüller kromafin dokular bulunabilir ve bu dokulardan feokromasitoma gelişimi görülebilir.

KAYNAKÇA

- Azoury, S. C., Nagarajan, N., Young, A., Mathur, A., Prescott, J. D., Fishman, E. K., & Zeiger, M. A. (2017). Computed tomography in the management of adrenal tumors: does size still matter? *J Journal of computer assisted tomography*, *41*(4), 628-632.
- Barzon, L., Sonino, N., Fallo, F., Palu, G., & Boscaro, M. (2003). Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, *149*(4), 273-285. doi:10.1530/eje.0.1490273
- Bhargav, P. R., Mishra, A., Agarwal, G., Agarwal, A., Verma, A. K., & Mishra, S. K. (2008). Adrenal incidentalomas: experience in a developing country. *World J Surg*, *32*(8), 1802-1808. doi:10.1007/s00268-008-9550-8
- Boland, G., Lee, M., Gazelle, G. S., Halpern, E. F., McNicholas, M., & Mueller, P. (1998). Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *J AJR. American journal of roentgenology*, *171*(1), 201-204.
- Boland, G. W. (2010). Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 1. Why and when to image? *J American Journal of Roentgenology*, *195*(6), W377-W381.
- Boland, G. W., Blake, M. A., Hahn, P. F., & Mayo-Smith, W. W. (2008). Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*, *249*(3), 756-775. doi:10.1148/radiol.2493070976
- Choi, Y. A., Kim, C. K., Park, B. K., & Kim, B. (2013). Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT. *J Radiology*, *266*(2), 514-520.
- Cicala, M. V., Sartorato, P., & Mantero, F. (2006). Incidentally discovered masses in hypertensive patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *20*(3), 451-466. doi:10.1016/j.beem.2006.07.009

- Cordera, F., Grant, C., van Heerden, J., Thompson, G., & Young, W. (2003). Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery*, *134*(6), 874-880; discussion 880. doi:10.1016/s0039-6060(03)00410-0
- Eisenhofer, G., Goldstein, D. S., Walther, M. M., Friberg, P., Lenders, J. W., Keiser, H. R., & Pacak, K. (2003). Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results. *J The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, *88*(6), 2656-2666.
- Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., Dralle, H., Newell-Price, J., Sahdev, A., Tabarin, A., Terzolo, M., Tsagarakis, S., & Dekkers, O. M. (2016). Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*, *175*(2), G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467
- Grossman, A., Pacak, K., Sawka, A., Lenders, J. W., Harlander, D., Peaston, R. T., Reznick, R., Sisson, J., & Eisenhofer, G. (2006). Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann N Y Acad Sci*, *1073*, 332-347. doi:10.1196/annals.1353.038
- Grumbach, M. M., Biller, B. M., Braunstein, G. D., Campbell, K. K., Carney, J. A., Godley, P. A., Harris, E. L., Lee, J. K., Oertel, Y. C., Posner, M. C., Schlechte, J. A., & Wieand, H. S. (2003). Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*, *138*(5), 424-429. doi:10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013
- Hennings, J., Lindhe, O., Bergstrom, M., Langstrom, B., Sundin, A., & Hellman, P. (2006). [11C]metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*, *91*(4), 1410-1414. doi:10.1210/jc.2005-2273
- Korobkin, M., Giordano, T. J., Brodeur, F. J., Francis, I. R., Siegelman, E. S., Quint, L. E., Dunnick, N. R., Heiken, J. P., & Wang, H. H. (1996). Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *J Radiology*, *200*(3), 743-747.

- Mantero, F., Terzolo, M., Arnaldi, G., Osella, G., Masini, A. M., Ali, A., Giovagnetti, M., Opocher, G., & Angeli, A. (2000). A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, *85*(2), 637-644. doi:10.1210/jcem.85.2.6372
- Nieman, L. K., Biller, B. M., Findling, J. W., Newell-Price, J., Savage, M. O., Stewart, P. M., & Montori, V. M. (2008). The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(5), 1526-1540. doi:10.1210/jc.2008-0125
- Partin, A. W., Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Peters, C. A., & Dmochowski, R. R. (2020). *Campbell Walsh Wein Urology*: Elsevier Health Sciences.
- Perry, C. G., Sawka, A. M., Singh, R., Thabane, L., Bajnarek, J., & Young, W. F., Jr. (2007). The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *66*(5), 703-708. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02805.x
- Quayle, F. J., Spitzer, J. A., Pierce, R. A., Lairmore, T. C., Moley, J. F., & Brunt, L. M. (2007). Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *J Surgery*, *142*(4), 497-504.
- Rossi, G. P., Bernini, G., Caliumi, C., Desideri, G., Fabris, B., Ferri, C., Ganzaroli, C., Giacchetti, G., Letizia, C., Maccario, M., Mallamaci, F., Mannelli, M., Mattarello, M. J., Moretti, A., Palumbo, G., Parenti, G., Porteri, E., Semplicini, A., Rizzoni, D., Rossi, E., Boscaro, M., Pessina, A. C., Mantero, F., & Investigators, P. S. (2006). A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, *48*(11), 2293-2300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059
- Song, J. H., Chaudhry, F. S., & Mayo-Smith, W. W. (2008). The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *J American Journal of Roentgenology*, *190*(5), 1163-1168.

- Tauchmanova, L., Colao, A., Marzano, L. A., Sparano, L., Camera, L., Rossi, A., Palmieri, G., Marzano, E., Salvatore, M., Pettinato, G., Lombardi, G., & Rossi, R. (2004). Adrenocortical carcinomas: twelve-year prospective experience. *World J Surg*, 28(9), 896-903. doi:10.1007/s00268-004-7296-5
- Timmers, H. J., Carrasquillo, J. A., Whatley, M., Eisenhofer, G., Chen, C. C., Ling, A., Linehan, W. M., Pinto, P. A., Adams, K. T., & Pacak, K. (2007). Usefulness of standardized uptake values for distinguishing adrenal glands with pheochromocytoma from normal adrenal glands by use of 6-18F-fluorodopamine PET. *J Journal of Nuclear medicine*, 48(12), 1940-1944.
- Young Jr, W. F. (2000). Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *J Endocrinology metabolism clinics of North America*, 29(1), 159-185.
- Young Jr, W. F. (2007). The incidentally discovered adrenal mass. *J Endocrinology*, 356(6), 601-610.
- Young, W. F. (2007). Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66(5), 607-618. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x

BÖLÜM 2

**MİDE KANSERİNDE MOLEKÜLER
SINIFLAMALAR: SON 10 YILIN SINIFLAMA
MODELLERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKIR¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye. emelnur7@gmail.com , ORCID ID : 0000-0002-9845-366X

GİRİŞ

Mide kanseri, 2020 yılında yeni saptanan olgular sıralamasında 6. (% 5.6), kanser ölümlerinde 4. sıradadır (% 7.7) (Sung. 2021). Mide kanseri çevresel ve konağa ait faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan kompleks bir hastalık olup, sessiz doğası, geç klinik prezentasyonu ve biyolojik / genetik heterojenliğiyle yüksek mortalite oranına sahiptir. Fenotipik ve genotipik heterojenlikleri nedeniyle bu tümörlerin biyolojik davranışı, histopatolojik görünümüleri ve tedaviye cevapları değişkendir.

Günümüze kadar mide kanserlerini farklı prognostik ve prediktif değerlere sahip alt tiplere ayırarak, yeniden sınıflandırmak için birçok yöntem ileri sürülmüştür. Bunlar; anatomik sınıflama (Borrmann sınıflaması ve Siewert - Stein sınıflaması), histolojik sınıflama (WHO sınıflaması ve Lauren sınıflaması) ve hastalığın derecesine yönelik (erken evre ve ileri evre) sınıflamalardır (Garattini. 2017). Günümüzde en sık kullanılan ve morfolojiye dayanan sınıflama sistemlerinden Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması mide kanserlerini papiller, tübüler, zayıf koheziv, müsinoz ve mikst tip olarak (Editorial board. 2019); Lauren sınıflaması ise intestinal, diffüz ve mikst tip olarak sınıflandırmıştır (Wang. 2019, Lauren. 1965).

Mide kanserlerinin moleküler heterojenliği nedeniyle gerek prognozun belirlenmesi, gerekse tedaviye yanıtın öngörülebilmesi için moleküler testlerle yeni sınıflamaların gerekliliği ortaya çıkmıştır (Bjlsma. 2017). Bu moleküler yöntemler arasında deoksiribonükleik asit (DNA) dizileme, ribonükleik asit (RNA) dizileme, tam ekzom

dizileme, kopya sayısı varyasyon analizi ve DNA metilasyon dizilerini içeren yeni nesil dizileme (Next generation sequencing-NGS) bulunmaktadır. Bu çalışmada son 10 yılda moleküler yöntemler kullanılarak yapılan sınıflama önerileri özetlenmiştir. Kanser Genom Atlası ve Asya Kanser Araştırma Grubu dışındaki sınıflamalarda, sınıflamayı yapan yazarların soyadları kullanılmıştır.

1.SHAH ALT TİPLERİ

2011 yılında, mide tümörlerini moleküler olarak sınıflandırmak için yapılan ilk çalışmalarda Shah ve ark., 36 primer tümörden alınan mide adenokarsinom örneklerinin gen ekspresyon profilini analiz etmiş ve mide kanserini sınıflandırmak için 785 gen imzası geliştirmişlerdir (Shah. 2011). Epidemiyolojik, histopatolojik, anatomik ve moleküler kanıtlara dayanarak, mide kanserini proksimal non-diffüz, diffüz ve distal non-diffüz olmak üzere 3 alt tipe ayırmışlar ve örneklerin % 85'inden fazlasının 785 gen imzasına göre doğru şekilde sınıflandırıldığını göstermişlerdir (Shah. 2011).

Tümör alt tiplerinin doğrudan karşılaştırmasında, proksimal non-diffüz ve diffüz mide kanseri alt tiplerinde, prostat kök hücre antijeni (PSCA), pepsinojen A (PGA3) ve TRIM3 olmak üzere farklı şekilde ifade edilen 3 gen tespit edilmiştir. Ayrıca proksimal ve distal non-diffüz kanserlerinde PLA2G2A ve S100a12; distal non-diffüz ve diffüz mide kanserlerinde ise ABCA8, IFI44L ve EPP4 en sık görülen genlerdir. (Tablo) (Shah. 2011).

2.TAN ALT TİPLERİ

2011 yılında Tan ve ark., yine gen ekspresyon analiziyle mide kanserinin yeni alt tiplerini tanımlayarak, sağ kalımı öngörmeye ve kemoterapiye cevabı belirlemeye çalışmışlardır. Bir genomik ifade imzasına dayalı olarak 37 mide kanseri hücre hattından elde edilen gen ekspresyon profili verilerine dayanarak 171 gen imzası türetmişler ve mide kanserini iki ana intrinsek alt tip olarak sınıflamışlardır (Tan. 2011). Bu alt tipler genomik intestinal (G-INT) ve genomik diffüz (G-DIF) (Tablo) mide kanserleridir. Singapur Ulusal Kanser Merkezi'nden 200 hasta, Avustralya'daki Peter MacCallum Kanser Merkezi'nden 70 hasta, Güney Kore'deki Yonsei Üniversitesi'nden 65 hasta ve Singapur'daki Ulusal Sağlık Grubu'ndan 186 hastayı içeren 4 bağımsız kohort çalışmasındaki 521 hastanın primer tümörlerinde bu alt tipler doğrulanmıştır. Bu iki alt tip Lauren sınıflamasıyla kısmen ilişkilidir ancak aralarındaki uyum yalnızca % 64 düzeyindedir.

G-INT alt tipinde upregüle edilen genler karbonhidrat ve protein metabolizması, hücre adezyonu ve kaderin 17 ile ilişkililikten; G-DIF alt tipinde hücre proliferasyonu ve yağ asidi metabolizması ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda G-INT hücre hatlarının 5-fluorourasil (5-FU) ve oxaliplatine duyarlı olduğu; G-DIF hücre hatlarının ise cisplatine daha duyarlı olduğu görülmüştür (Tan. 2011). G-DIF hastaları kötü prognoza sahiptir.

Sonuç olarak mide kanserinin intrinsek alt tiplerinin prognozu belirlemede ve tedaviyi kişiselleştirmede kullanılabileceği vurgulanmıştır.

3.LEI ALT TIPLERİ

2013 yılında Lei ve ark. en geniş kapsamlı moleküler sınıflama çalışmalarından birini yapmışlardır (Lei. 2013). Bu çalışmada Singapur Ulusal Kanser Merkezi ve Ulusal Sağlık Grubu hastanelerinden Singapurlu hastalarla, Melbourne'daki Peter MacCallum Kanser Merkezi'nden Avustralyalı hastaları içeren 248 mide kanserindeki gen ekspresyonlarını karşılaştırmışlar ve mide kanserini proliferatif, metabolik ve mezenkimal olmak üzere 3 alt tip olarak sınıflandırmışlardır (Tablo) (Lei. 2013)). Bu alt tiplerin farklı moleküler özellikleri vardır ve tedaviye yanıtları farklıdır.

Mezenkimal alt tip fokal adhezyon, hücre dışı-matriks-reseptör etkileşimi ve hücre adezyonu genlerini eksprese etmektedir. Proliferatif alt tip, hücre siklusuyla ilgili genlerle karakterizedir. Metabolik alt tip ise çeşitli metabolizma yolları genleriyle karakterizedir. TP53 mutasyonu proliferatif alt tipte yüksek iken, diğer iki alt tipte düşüktür.

Mezenkimal alt tip mide adenokarsinomları, kanser kök hücre benzeri özellikler göstermektedir. Bu alt tipin hücre hatlarının, in vitro çalışmada fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)-AKT-mTOR inhibitörlerini hedefleyen bileşiklere duyarlı oldukları gösterilmiştir (Visvader. 2008). Metabolik alt tipler, diğer alt tiplere göre 5-FU tedavisine daha duyarlı bulunmuştur. Proliferatif alt tipteki hastalar ise daha kısa hastalıklı sağ kalıma sahiptir (Visvader. 2008).

4.KANSER GENOM ATLASI (THE CANCER GENOME ATLAS-TCGA) SINIFLAMASI

2014 yılında mide adenokarsinomunun en kapsamlı moleküler sınıflaması TCGA programı ile bildirilmiştir (Cancer Genome Atlas Research Network. 2014). Bu çalışma hedef tedaviler açısından bir yol haritası sağlamıştır. TCGA projesinin bir parçası olarak, 295 primer mide adenokarsinomunun sınıflaması için 6 moleküler platform kullanılmıştır: Dizi tabanlı somatik kopya sayısı analizi, tam ekzom dizileme, dizi tabanlı DNA metilasyon profili, mesajcı RNA (mRNA) dizileme, mikroRNA (miRNA) dizileme ve ters fazlı protein dizisi (RPPA). Mikrosatellit instabilite (MSI) testi tüm tümörlerde çalışılmıştır. Bu çalışmada, mide kanserini 4 alt tipe ayıran bir moleküler sınıflandırma önerilmiştir: Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif tümörler (% 9), mikrosatellit instabil tümörler (% 22), genomik stabil tümörler (% 20) ve kromozomal instabil tümörler (% 50) (Tablo) (Cancer Genome Atlas Research Network. 2014)).

4.1.Kromozomal instabil (CIN) tümörler (% 50)

Bu tümörler gastroözofagial bileşke ve kardiada (% 65) daha sık görülmektedir. Bu alt tipe yüksek oranda TP53 mutasyonları (% 73) ile Reseptör Tirozin Kinaz (RTK)-RAS yolağının belirgin anöploidisi ve fokal aktivasyonu izlenmiştir. Ayrıca ERBB2 (% 24), KRAS/NRAS (% 18), EGFR (% 10), ERBB3 (% 8), FGFR2 (% 8) ve MET8 amplifikasyonları gözlenmiştir. Terapötik hedefler olarak bu sonuçlar klinik açıdan önem taşımaktadır (Cancer Genome Atlas Research Network. 2014, Tan. 2015).

4.2.Mikrosatellit instabil (MSI) tümörler (%22)

Bu alt tip, kadınlarda biraz daha yüksek oranda (% 56) ve daha ileri yaşta (medyan yaş 72) görülmektedir. Daha çok antrum tümörleri MSI gruptadır. Bu tümörler *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonu ve intestinal metaplazi ile ilişkilidirler (Leung. 1999). Bu alt tipte DNA uyuşmazlığı onarım geni MLH1'in promoter metilasyonu karakteristik olup (Leung. 1999), yüksek oranda CIMP kümelenmesi görülmektedir. Ayrıca PIK3CA, EGFR, ERBB2 ve ERBB3'te mutasyonlar ve yüksek PD-L1 ekspresyonu gözlenmiştir.

Zhu ve arkadaşlarının bir meta-analizi, MSI-L (düşük) veya mikrosatellit stabil (MSS) mide kanseri hastalarına kıyasla MSI-H (yüksek) hastalarda mortalite riskinde % 37'lik bir azalma ve medyan sağ kalım süresinde iyileşme olduğunu göstermiştir (Zhu. 2015). MSI kolorektal kanserlerde yaygın olarak görülen BRAF V600E mutasyonları MSI mide kanserlerinde yoktur (Cancer Genome Atlas Research Network. 2014).

4.3.Genomik stabil (GS) tümörler (% 20)

Bu alt tip tümörler CIN tümörlere göre daha genç hastalarda (medyan yaş 59) görülmekte olup, erkek ve kadınları eşit oranda etkiler. Diffüz tip mide kanserleri daha çok bu gruptadır (% 73). Bu alt tipte, ARID1A mutasyonu, E-kaderin (CDH1) ve RAS homolog aile üyesi A (RHOA)'nın tekrarlayan mutasyonları gibi hücre adezyonu ve anjiogenezle ilgili yollardaki moleküllerin yüksek ekspresyonu görülmüştür. CDH1 mutasyonları, herediter diffüz mide kanseri

sendromunun temelini oluşturur. RHOA mutasyonları invazivliği artırabilir; hücreler arası kohezyonu bozarak diffüz histolojiye katkıda bulunabilir. Patojenik CDH1 mutasyonları olan bireyler için profilaktik total gastrektomi önerilir.

4.4.EBV ilişkili tümörler (%9)

Bu alt tip çoğunlukla gastrik fundus veya korpusta yerleşmiştir (% 62); intestinal metaplazi yoktur ve daha sık erkek hastalarda (% 81) bulunmuştur (Visvader. 2008). EBV ilişkili tümörlerde eşlik eden yoğun reaktif lenfoid infiltrasyon vardır ve bazen lenfoepitelyoma benzeri karsinom fenotipini gösterir.

Derks ve ark.nın çalışmasında EBV ile ilişkili mide kanserinde PD-L1 ekspresyonu tümör hücrelerinin % 50'sinde, immün hücrelerin de % 94'ünde görülmüştür (Derks. 2016). EBV-negatif mide kanseri ise daha düşük PD-L1 ekspresyonu göstermiştir (sırasıyla tümör ve immün hücrelerin % 10'u ve % 39'u).

PD-L1/2 aşırı ekspresyonu yanı sıra bu tümörler yüksek oranda CpG adaları metilatör fenotipi (CIMP) sergilemektedir. Yüksek EBV yüküne ek olarak aşırı DNA hipermetilasyonu, PIK3CA tekrarlayan mutasyonları, ARID1A ve BCOR mutasyonları, JAK2 ve ERBB2 amplifikasyonları da görülmüştür. Bu sınıflandırmayla, PI3K inhibitörleri, JAK2 inhibitörleri ve immün kontrol noktası antagonistleri, tedavide kullanılabilecek potansiyel ajanlar olarak tanımlanmıştır.

EBV ilişkili mide kanseri, farklı epidemiyolojik ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkilendirilmiştir. Bae ve ark. EBV enfeksiyonu ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve bu riskin 10 kat arttığını göstermişlerdir (Bae. 2016). Murphy ve ark. ise Avrupa'yla karşılaştırıldığında Uzak Doğu'da EBV ilişkili mide kanseri riskinin daha yüksek olduğunu söylemişlerdir (Murphy. 2009).

Bu moleküler alt tip, EBV'nin neden olduğu enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. İyi tanınan 9 viral gen (BARF0, BARF1, BcLF1, BHRF1, BLLF1, BRLF1, BZLF1, EBNA1 ve LMP2A) EBV pozitif tümörlerde yüksek oranda eksprese edilir. Bu genlerin bazıları onkojenik potansiyele sahiptir (Wang. 2019, Camargo. 2014). Tipik genetik ve epigenetik değişiklikler nedeniyle EBV pozitif tümörler, mide kanserinin spesifik bir alt tipi olarak tanımlanmıştır.

TCGA grubunun kohort çalışmasında sağ kalımda alt tipler arasında herhangi anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak daha sonra yapılan retrospektif çalışmalarda CIN alt tipinde adjuvan kemoterapiyle en büyük sağ kalım oranları görülmüş olup, GS alt tipinde kemoterapiden en az fayda saptanmıştır (Wang. 2019, Sohn. 2017, Sanjeevaiah. 2018).

5.ASYA KANSER ARAŞTIRMA GRUBU (ASIAN CANCER RESEARCH GROUP-ACRG) SINIFLAMASI

2015 yılında ACRG, 300 tümörün mRNA ekspresyon seviyesini analiz etmiş ve MSI-H (% 22), MSS / epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) (% 15), MSS / epitel / TP53 intakt (MSS/TP53 +) (% 26) ve

MSS / epitel / TP53 kayıplı (MSS / TP53-) (% 36) olmak üzere 4 moleküler alt tip oluşturmuştur (Tablo) (Cristescu. 2015)). Her moleküler alt tip, farklı prognozla ilişkilidir.

Bu sınıflama, TCGA tarafından önerilen sınıflamayla bazı örtüşen özelliklere sahiptir. İlk iki alt tip; MSI (% 23, daha iyi prognoz) ve EMT tümörler (% 15, daha kötü prognoz) olmak üzere iki özel gen ekspresyon profiline sahip tümörleri içermektedir. MSI tümörlerde MMR genlerinin işlev kaybı söz konusu olup, EMT tümörler hücre adezyonu, anjiogenez ve motilitedeki değişikliklerle karakterizedir.

5.1.MSS / TP53 – tümörler (% 36)

Bu alt tip en yüksek TP53 mutasyon oranına (% 60) sahip olup, diğer mutasyonları düşük oranda içerdiği görülmüştür. Bu alt tipteki tümörlerde ERBB2, EGFR, CCNE1, CCND1, MDM2, ROBO2, GATA6 ve MYC'de tekrarlayan fokal amplifikasyonlar yaygın olarak gözlenmiştir.

5.2.MSS / TP53 + tümörler (%26)

Bu alt tip, MSS / TP53 - alt tipine kıyasla APC, ARID1A, KRAS, PIK3CA ve SMAD4'te daha yüksek mutasyon oranına sahiptir. Bu alt tipte EBV enfeksiyonu daha sık görülmüş olup, MSI alt tipinden sonra ikinci en iyi prognoza sahiptir.

5.3.MSI tümörler (%22)

Bu alt tip antrumda daha sık gözlenmiştir (% 75). Vakaların yarısından fazlası erken dönemde tanı almıştır. Bu alt tip ARID1A (%

44), PI3K-PTEN-mTOR yolağı (% 42), KRAS (% 23) ve ALK (% 16) genlerinde hipermutasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu alt tipin en iyi prognoza ve en düşük nüks oranına (% 22) sahip olduğu görülmüştür.

5.4.MSS / EMT tümörler (%15)

Bu alt tip çoğunlukla daha genç yaşta (medyan yaş 53) ve ileri evredeki (III / IV) tümörler olup, diffüz mide kanseri (büyük oranda taşlı yüzük hücreli) morfolojisindedir (>% 80) ve CDH1 ekspresyonunda kayıp göstermiştir. MSS / EMT alt tipi, en kötü prognoza ve en yüksek nüks oranına (% 63) sahiptir. Bu alt tipte peritoneal yayılım daha sık görülmüştür (% 64) ve daha az sayıda mutasyon saptanmıştır.

Karaciğere sınırlı metastaz MSI alt tipinin % 23'ünde (6/26), MSS / TP53 - alt tipinin % 21'inde (18/85), MSS / EMT alt tipinin% 5'inde (3/64) ve MSS / T53 + alt tipinin % 8'inde (5/61) saptanmıştır. Bu sonuçlar klinikte prognoz açısından anlamlı göstergelerdir.

SONUÇ

Mide kanserlerinde moleküler sınıflama içinde farklı isimlerle tanımlanan ancak birbiriyle örtüşen grupların varlığı dikkati çekmektedir. Bu tümörleri moleküler yöntemlerle en doğru şekilde sınıflandırmak için geniş hasta gruplarıyla daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine de yeni moleküler sınıflandırmaların ortaya çıkışı, tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Özellikle TCGA ve ACRG çalışmalarında ortaya çıkan veriler, immünoterapötik yaklaşımlardan faydalanabilecek, MSI ile

karakterize bir mide kanseri kategorisini ortaya koymaktadır. İyi prognoza sahip bu alt grup için, anti PD-1/PD-L1 ilaçların geliştirilmesi, diğer tümörlerde olduğu gibi iyi bir çalışma alanıdır. Yüksek mutasyon yükü aynı zamanda EBV pozitif mide kanserlerinin de immünoterapi için etkili bir hedef olabileceğini göstermektedir. Gelecekte tedavi yöntemlerinin ‘klinik-patolojik-moleküler’ birleşik bir sınıflama rehberliğinde, kişiselleştirilmiş bir yaklaşım şeklinde olacağını görebilmekteyiz. Bu gibi çalışmalar tedaviye yön vermede kliniğe rehberlik edecektir.

KAYNAKÇA

- Bae, J. M., & Kim, E. H. (2016). Epstein-Barr virus and gastric cancer risk: a meta-analysis with meta-regression of case-control studies. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 49(2), 97.
- Bijlsma, M. F., Sadanandam, A., Tan, P., & Vermeulen, L. (2017). Molecular subtypes in cancers of the gastrointestinal tract. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(6), 333.
- Camargo, M. C., Kim, W. H., Chiaravalli, A. M., Kim, K. M., Corvalan, A. H., Matsuo, K., ... & Rabkin, C. S. (2014). Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*, 63(2), 236-243.
- Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 513(7517), 202.
- Cristescu, R., Lee, J., Nebozhyn, M., Kim, K. M., Ting, J. C., Wong, S. S., ... & Aggarwal, A. (2015). Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nature medicine*, 21(5), 449-456.
- Derks, S., Liao, X., Chiaravalli, A. M., Xu, X., Camargo, M. C., Solcia, E., ... & Bass, A. J. (2016). Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget*, 7(22), 32925.
- Garattini, S. K., Basile, D., Cattaneo, M., Fanotto, V., Ongaro, E., Bonotto, M., ... & Aprile, G. (2017). Molecular classifications of gastric cancers: Novel insights and possible future applications. *World journal of gastrointestinal oncology*, 9(5), 194.
- Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 64(1), 31-49.
- Lei, Z., Tan, I. B., Das, K., Deng, N., Zouridis, H., Pattison, S., ... & Rozen, S. G. (2013). Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different

- responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology*, *145*(3), 554-565.
- Leung, S. Y., Yuen, S. T., Chung, L. P., Chu, K. M., Wong, M. P., Branicki, F. J., & Ho, J. C. I. (1999). Microsatellite instability, Epstein–Barr virus, mutation of type II transforming growth factor β receptor and BAX in gastric carcinomas in Hong Kong Chinese. *British journal of cancer*, *79*(3), 582-588.
- Leung, S. Y., Yuen, S. T., Chung, L. P., Chu, K. M., Chan, A. S., & Ho, J. C. (1999). hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer research*, *59*(1), 159-164.
- Murphy, G., Pfeiffer, R., Camargo, M. C., & Rabkin, C. S. (2009). Meta-analysis shows that prevalence of Epstein–Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*, *137*(3), 824-833.
- Sanjeevaiah, A., Cheedella, N., Hester, C., & Porembka, M. R. (2018). Gastric cancer: recent molecular classification advances, racial disparity, and management implications. *Journal of oncology practice*, *14*(4), 217-224.
- Shah, M. A., Khanin, R., Tang, L., Janjigian, Y. Y., Klimstra, D. S., Gerdes, H., & Kelsen, D. P. (2011). Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clinical cancer research*, *17*(9), 2693-2701.
- Sohn, B. H., Hwang, J. E., Jang, H. J., Lee, H. S., Oh, S. C., Shim, J. J., ... & Lee, J. S. (2017). Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. *Clinical Cancer Research*, *23*(15), 4441-4449.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *71*(3), 209-249.
- Tan, I. B., Ivanova, T., Lim, K. H., Ong, C. W., Deng, N., Lee, J., ... & Tan, P. (2011). Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression

pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology*, 141(2), 476-485.

Tan, P., & Yeoh, K. G. (2015). Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 149(5), 1153-1162.

Visvader, J. E., & Lindeman, G. J. (2008). Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature reviews cancer*, 8(10), 755-768.

Wang, Q., Liu, G., & Hu, C. (2019). Molecular classification of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology research*, 12(6), 275.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumors. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumor series, 5th ed.; vol. 1). <http://publications.iarc.fr/579>.

Zhu, L. I. N., Li, Z. H. I., Wang, Y. A. N., Zhang, C., Liu, Y., & Qu, X. (2015). Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Molecular and clinical oncology*, 3(3), 699-705.

EK

Tablo: Mide kanseri moleküler sınıflaması için önerilen modellerin alt tiplerinin karşılaştırması

SHAH		TAN			LEI			TCGA			ACIG		
Alt tip	İlgili gen	Alt tip	İlgili gen	Tedavi	Alt tip	İlgili gen	Tedavi	Alt tip	İlgili gen	Tedavi	Alt tip	İlgili gen	Tedavi
Proksimal non-difüz	-Hücre siklusu -Aktöz -Hüskel TP53 -TRM132 -P53 -PSCA -PLA2G2A -ABC48	Genomik intestinal	-karbonhidrat ve protein metabolizması -Hücre adezyonu -Haden-17	-5 FU -Oxipatin	Proliferatif	-Hücre siklusu -Hüskel TP53		CIN	-EBB2 -KRAG/NRAS -EGFR -EBB3 -PDR2 -MET3 -Hüskel TP53		MSI/TP53(-)	-EBB2 -EGFR -CCNE1 -CCND3 -MDM2 -RBBP2 -GAT6A -MYC -Hüskel TP53	
Difüz	-Hücre siklusu -Hücre proliferasyonu -Hücre adezyonu -TRM132 -P53 -PSCA -PLA2G2A -ABC48 -PI4L -ENPP4 -S100B12	Genomik difüz	-Hücre proliferasyonu -İğ asidi metabolizması	Çöplatin	Mesekimel	-Hücre adezyonu -Hücre dp-matris reseptör etkilejimi -Düşük TP53	PI3K-AKT-mTOR inhibitörleri	ES	Hücre adezyonu ve anjiyogeniz yolakları (ARID1A/CDH1/RHOA)		MSI/EMT	CDH1	
Distal non-difüz	-Hücre siklusu -Aktöz -Hüskel TP53 -P53 -PSCA -PLA2G2A -ABC48 -PI4L -ENPP4 -S100B12				Metabolik	-Çaplı metabolizma yolakları -Düşük TP53	5 FU	MSI	-MLH1 promoter metilasyonu -CIMP kümelenmesi -P13CA -EGFR -EBB2 -EBB3 -Hüskel PD-L1	İmmün kontrol noktası antagonistleri	MSI	-ARID1A -PI3K-PTEN-mTOR -KRAS -AUX	İmmün kontrol noktası antagonistleri
								EBV ilişkili	-Hüskel PD-L1/2 -CIMP -DNA hipermetilasyonu -P13CA -ARID1A -BCOR -IAX2 -EBB2	PI3K inhibitörleri -IAX2 inhibitörleri İmmün kontrol noktası antagonistleri	MSI/TP53(+)	-SPC -ARID1A -KRAS -P13CA -SMAD4	İmmün kontrol noktası antagonistleri

BÖLÜM 3

SAÇ EKİMİNDE BİLİNMESİ GEREKEN TEMEL PRENSİP VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPAR¹

¹ Avrasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu
Trabzon, TÜRKİYE. mcapar2001@yahoo.com, ORCID ID : 0000-0002-9336-8749

GİRİŞ

Saç; kişiler için gençlik ve güzellik algısında oldukça önem taşıyan bir rol üstlenir. Dış görünüş söz konusu olduğunda saçın kişilerin özgüvenine göz ardı edilemez bir etkisi vardır. Saç kaybı toplumda erkeklerin % 65- 85' ini; bayanların ise daha çok yaşa bağlı olarak % 30 -40'nı etkiler.

Özellikle saç kayıplarının erken yaşta başlaması, hızla saçların dökülmesi kişilerde ciddi psikolojik bozukluklara da yol açabilmektedir.

Her ne kadar saç dökülmesinin pek çok nedeni olsa da, androjenetik alopesi; genetik yatkınlığı olan bireylerde 20-30'lu yaşlarda başlayan saçların dökülmesi veya incilmesiyle, saç çizgisinin geri çekilmesi veya tepe bölgesinin açılmasıyla ortaya çıkan ve ciddi psikososyal problemler yaratabilen en yaygın nedendir. Bunun yanında saç kaybının hızlanması yaşla birlikte artar. (Bernstein, 2005)

Temelde saç kaybı ile ilgili tedavi alternatifler;

- Cerrahi olan tedaviler
- Cerrahi olmayan olarak ikiye ayrılır.

Cerrahi olmayan tedaviler; genelde saç dökülesinin erken dönemlerinde kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerin düzenli kullanılmasının oldukça faydalı olduğu gözlemlenmiştir. Saç kaybını önlemek, yavaşlatmak ve azaltmak için kullanılan; ilaç uygulamaları, laser uygulamaları, plasma rich platelet uygulamaları cerrahi olmayan uygulamalara örnektir. (Birch ve ark, 2001)

Cerrahi olmayan tedavilerin söz konusu olmadığı durumda saçsız alanı saçlandırmak adına saç ekimi devreye girmektedir. Tüm cerrahi olmayan yöntemlerin yanında saçsız alanı saçlandırmayı sağlayan saç ekimi dünya çapında milyar dolarlık bir sektör haline gelmiştir. Ülkemiz gibi sağlık turizminde iddialı bir ülke için ise oldukça önemli bir unsurdur.

- Cerrahi olmayan tedavileri;
 - ✓ Minoksidil,
 - ✓ 5 alfa redüktaz inhibitörleri gibi ilaç uygulamaları,
 - ✓ Platelet rich plasma (prp) ve
 - ✓ Laser fototerapi uygulamaları olarak sınıflanabilir.
- Cerrahi olan tedavilerde ise saç ekimi tek seçenek olmaktadır.

Minoksidil: Temelde yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bu ilaçtır. Kullanım esnasında yan etki olarak kılınma yapmasının gözlenmesi uzmanları ilacın başka bir kullanım alanına yönlendirilmiştir. Androjenetik alopesi de ilk kullanılan ilaçlardan biri olmuştur. % 2 lik ve % 5 lik solüsyon formları mevcuttur. Alerjik dermatit gibi yan etkilere neden olabilir.

5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri: Bu tür ilaçlar testosteronun dihidrotestosteron a dönüşümünü engelleyerek etki gösterirler. En sık yan etki libidoyu azaltması erektil disfonksiyondur.

Platelet Rich Plasma (PRP): Araştırmalar sonucunda Platelet kökenli büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini hızlandırdığının bulunması bu yöntemi oldukça popüler hale getirmiştir. Yöntemin

uygulama basamaklarının oldukça basit olması, kişinin kendi kanının kullanılmasından dolayı herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmaması, gibi üstünlükleri nedeniyle oldukça yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Uygulama hastanın kanının alınması ve bu kanın belli bir süre santrifüj edildikten sonra plazma kısmının ayrılması ardından ayrıştırılan plazma kısmının tekrar santrifüj edildikten sonra yoğun platelet içiren plazma kısmının hastanın saçlı derisine enjeksiyon ile verilmesi şeklinde olur. (Greco, Brandt;2007)

Fototerapi: Laser fototerapi saç foliküllerini büyümesine neden olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda saç ekimi cerrahisinde ki gelişmeler, kullanılan tekniklerdeki ilerlemeler ve alınan olumlu sonuçlar saç kaybına uğramış kişilerin saç ekimi uygulamalarına yönelmesine sebep olmuştur. Saç ekimi; doğal sonuçlar alınan, güvenilir ve etkili bir yöntemdir. Bu yöntem ile yalnız saçlı deriye değil kaşlara, sakala, bıyık kısmına ve yara skarı nedeniyle dökülmüş alanlara da saç ekimi yapılabilmektedir. (Hamblin,2006)

Saç ekimi yakın tarihte büyük gelişmeler göstermiştir.

Saç ekimi, ilk defa 1939 yılında Japon bir hekim tarafından tanımlanmıştır. Japon hekim, tam kalınlıkta otograflar kullanarak sakal ekimi gerçekleştirmiştir. (Kaufman ve ark, 1998)

Modern ekim modeli, araştırmalara göre, iki farklı konseptte dayanmaktadır; foliküler birimler ve bağışçı dominant modül. Bağışçı dominant modülü, ekilen otografların original büyüme karakterlerini

korumaları fikrini sunar. Bu hipotez Orentreich tarafından sunulmuştur. Orentreich, oksipital ve parietal saç greftleri seyrekleşen saçlı bireylerin seyrekleşen bölgelerine yerleştirmiş ve greftlerin ekim yapılan kişiden nazaran greftleri bağışlayan kişinin karakterini koruduğunu gözlemlemiştir. Bu sebepten dolayı ekim yapılan kişi gibi hormonal nedenlere dayanan kelliğin görülmediğini gözlemlemiştir. Orentreich' in buluşuyla birlikte cerrahlar 4 milimetrelik greftleri ön ve arka kafa derilerine ekmeye başlamışlardır.. Bu prosedür boyunca kullanılan greftler 20 ila 30 saç içermekteydiler. Bu yöntem, 30 yıla yakın sürece kullanıldı.

Orentreich'nin çalışmaları saç onarımı cerrahisinin temeli olmasına rağmen, ilk sonuçlar estetik olarak fazla yüz güldürücü değildi. 15 yıl saç ekimi yapmasına karşın sonuçlar "çim adam" görünümüydü. Bunun nedeni punch greftlerin boyutunun bugünkü greftlerden 3-4 mm kadar daha büyük olmasıydı. Greft çapı, greftin deri kısmı atılarak azaltıldı. (Rhodes ve ark, 1998)

Greftler saçlı deriden rastgele ve foliküllere dikkat etmeden alınıyordu. Bu durumda değiştirilerek belli bölgelerden, foliküller zedelenmeden alım yapılmaya başlandı. Tüm bu iyileştirmelere rağmen hala sonuçlar estetik olara kabul edilebilir değildi.

Estetik görüntüyü düzeltmek adına; Limmer ilk kez tek saç, çift saç yada üç saç taşıyan saç kökleri olarak sınıflayarak tanımladı ve daha doğal görünüm elde etmeyi başardı. Bu daha estetik sonuçlar elde etmede kritik bir başarı oldu. Limmer tekniğinin asıl başarısı;

mikroskop kullanarak donör sahayı korumak ve folikülleri gruplamaktı.

Heading ise gruplanmış saç foliküllerini histolojik olarak tanımladı. (Roberts ve ark, 1999)

Saç ekiminde birkaç tane cerrahi seçenek mevcuttur.

Tedavi yapılırken; kişinin yaşı, saç kaybının derecesi, donör saha yoğunluğu ve elastikiyeti, saç yapısı ve boyutu ayrıntılı olarak analiz edilmeli ve hastanın beklentileri belirlenmelidir. Bu beklentilere bağlı olarak kişiye uygun cerrahi seçenek ile işlem yapılmalıdır.

Alopesi tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden birisi olan Foliküler Unit Transplantasyon tekniği (FUT); saçlı deri transpozisyon flepleri plug greftler gibi klasik yöntemlerin yerine geçmiştir. Bu teknikle başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Strip tekniği ya da foliküler unit transplantasyon tekniği saç cerrahisinde en popüler tekniklerden birisidir. (Schweiger ve ark, 2010)

Foliküler unit transplantasyon tekniği ensede ki saçlı deriden mikroskop kullanarak deri stripinin alınması ile başlar. Bu doku foliküler ünitelere diseksiyon edilir ve alıcı sahaya implante edilir. Toplam greft gerekliliği alıcı alan miktarı ve yoğunluğuna göre hesaplanır. Genellikle santimetrekarede 20 ila 40 arasında foliküler unit vardır. Donör saçlı deri stripinin boyutunu belirleyen temel faktör donör sahanın folikülere yoğunluk ve saçlı derinin elastikiyetidir. Planlanan donar saha 2-3 mm uzunlukta saç kalacak şekilde traşlanır.

Lokal anesteziyi takiben planlanan kısımdaki deri adacığı bistürü kullanarak alınır. Alınan kısım itina ile suture edilir. Donör saha stripi 1-2 mm vertical striplere ayrılır. Bu segmentler foliküler ünitere ayrılarak alıcı sahaya hazır hale getirilir. Strip alanda saha alınma sayısına bağlı olmadan tek insizyon skarı kalır. Birden fazla alımlarda skarın genişleme riski vardır. Deri stripi, alınan saha iz kalmaması için tansiyonsu bir şekilde suture edilmelidir. Katmanlar usulüne uygun şekilde kapatılmalıdır. (Stough ve ark, 2005)

Saç ekimi cerrahisinin de kullanılan bir diğer teknikte;

Foliküler Unit Extraksiyon (FUE) tekniğidir. Bu teknikte greftler, donör sahadan çeşitli büyüklükteki punchlar kullanılarak foliküler unit şeklinde alınır. Bu tekniğin avantajı donar sahada istenmeyen liner skar oluşumunu önlemesi ve ameliyat sonrası iyileşme süresini kısa olmasıdır. Ayrıca saçlı deri elastikiyeti kötü olan kişilerde de kolaylıkla uygulanabilmesi daha önce saç ekimi yapılan kişilerde de ayrıca deri strip alınmaya gerek kalmadığından rahatlıkla uygulama yapılabilmesi gibi avantajları mevcuttur. Son yıllarda saç ekimi cerrahisinde sıralanan bu avantajları nedeniyle tercih edilen bir yöntem olmaya başlamıştır.

FUE tekniği hem onarım için hem de strip metodunda ki gibi saç ekimi restorasyonunda kullanılır. Bu teknikte operasyon sonrası ağrı deri strip tekniğine oranla daha azdır. İki teknik aynı anda maksimum greft elde etme amacıyla uygulanabilir. Bu özellikle saç kaybının oldukça yoğun olduğu kişilerde başarı ile uygulanabilir. Saç foliküllerini kesilmesi bu teknikte temel kaygıdır.

Punch boyutlarının azalması foliküllerin kesilmesine neden olduğundan, alınan kökleri zedelenmesine neden olabilir. Birkaç modifikasyon folikül zedelenmesini önleme amacıyla kullanılmaktadır.

İki basamaklı tekniği kullanılabilir. Bu teknikte keskin punchlar kullanılarak epidermise çizikler atılması sonrasında da fazla keskin olmayan punchların da deri dokularında kullanılmasını sağlanması ve böylece dokuların zarar görmesinin engellenmesini sağlamak gerekir.

Dolgun ve canlı saçlar gençlik ve güzelliği çağrıştırdığından saçların dökülmesi seyrekleşmesi kişilerde psikolojik sorunlara yol açabilir. Bu sorunla karşı karşıya kalan hastalarda saç ekimi yapıldığında kişilerde belirgin kendine güven artışı ve kendini daha iyi hissetme durumu oluşmaktadır.

Her ne kadar pek çok hastada saç ekimi yararlı bir yöntem olarak uygulansa da, cerrahın hastayı seçim süreci, planlaması, hastanın sonraki hayatını direk olarak etkileyen bir konu olduğundan çok önemlidir.

40'lı yaşlarda Çoğu erkekte saçların azalması normal, kabul edilebilir fakat gençlerde bu bir trajedir. Saç ekimi öncesi cerrah kapsamlı bir öykü almalı ve tam bir fiziki muayene yapmalıdır. (Tsuboi ve ark, 2012)

Saç dökülmesi özellikle genç yaşta başladıysa genetik yatkınlık olabilir. Ayrıca genç hastalarda, hastanın beklentisinin karşılanamaz boyutlarda olması, cerrahi müdahaleyi yapacak cerrahın ne yapsa

hastanın memnun olmayacağını öngörmesi nedeniyle operasyondan kaçınmasına sebep olabilir. Bunun yanında genç hastalarda, saç dökülmesi 40'lı yaşlara kadar sürebileceğinden, saç ekimi sonrasında ekim yapılmayan alanlarda oluşabilecek saç kayıpları, saçsız alanlar oluşturarak daha kötü bir tablo ortaya çıkmasını sağlayabilir. Saç ekimi planlamasında kritik nokta; donör sahanın değerlendirilmesidir. Ameliyat öncesi donör saha değerlendirilir ve hasta bilgilendirilir. Donör saha buradaki saç yoğunluğu, saç rengi, saç yapısı, saç derisinin elastikiyeti ve yapısı bakımında analiz edilir.

Foliküler unit transplantasyon yöntemi son zamanlarda daha az tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Hasta görüşmesinde de yöntemler anlatıldığında daha avantajlı olan Foliküler Unit Ekstraksiyon (FUE) tekniği tercih edilmektedir. Her ne kadar tıptaki kök hücre teknolojisindeki yöntemler ilerlese de saç ekimi yapılan birisinde oksipital bölgedeki saçlı deriden alınacak maksimum kök miktarı sınırlıdır. Kafanın arka kısmındaki saçlı deride her santimetre karede 80 ila 100 saç folikülü vardır. Bu nedenle en fazla 6.000-10.000 saç kökü işleme alınabilir. (Uebel ve ark 2006)

Saç foliküllerinin estetik dağılımını bilmek saç ekimi cerrahisi yapan cerrah için temel gerekliliktir. Aslında her estetik cerrahi operasyonu ve uygulamasında olduğu gibi saç ekiminde de en önemli konu hasta ile yapılan ayrıntılı görüşmedir.

Saç ekiminde FUE tekniğinin dışında temelde aynı özelliklerde olan son yıllarda Direct Hair Implantation Tekniği (DHI-kalem tekniği) de son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem cerrah için, FUE yöntemine göre daha uzun süren ve daha zor bir yöntemdir. DHI yönteminde FUE den farklı olarak ekim yapılan bölgeye daha sık greft ekimi yapmak mümkündür. Bu yöntemde köklerin alınması kısmında herhangi bir fark olmazken, ekim kısmında tek greft ile işlem yapılan kalem benzeri ekipmanlar (choi) kullanılmaktadır. Biraz önce de ifade ettiğim gibi bu yöntem işlemi yapan cerrah ve ekibi için daha zorlu, fakat hasta için bir o kadar avantajlı olan bir yöntemdir. (Bunagan ve Shapiro, 2013)

Başlıca avantajları;

- İyileşme sürecinin erken olması,
- Kızarıklık sürecinin daha erken sonlanması,
- Daha sık görünüm sağlanması olarak belirtilebilir.

Daha iyi anlaşılabilir olması açısından bir hastanın saç ekimi sürecini ayrıntıları ile anlatmak gerekirse, şu şekilde ifade edebiliriz;

Öncelikle saç ekimi talep eden ya da ihtiyaç duyan hasta cerraha başvurur. Cerrah hasta ile ayrıntılı görüşme yaptığında hem saç dökülme hikayesi hem de hastanın beklentileri hakkında tüm bilgileri öğrenmeye çalışır.

Ardından hastanın durumuna göre kendisine nasıl işlem yapılabileceği, bu işlem yapıldıktan sonra hastanın bakım hususunda

yapması gereken bilgiler ile beraber ekim sonrası nasıl görüntü sağlanacağına ayrıntılı konuşulması gerekir.

Hasta tüm bunları özümseyip kararını verdikten sonra saç ekimi operasyonu için randevu ayarlamaları yapılır.

Saç ekimi randevu günü hastanın hafif bir kahvaltı yapmış olmasını isteriz. İşlem lokal anestezi altında 6-8 saat sürebilen bir işlem olduğundan tüm günü operasyonda geçecek olan hastanın rahat ettirilmesi adına tüm imkanlar seferber edilir.

Kahvaltı etmiş olan hasta lokal anestezi uygulamasına alınmadan önce alım ve ekim yapılacak kısımların kısaltılması gerekmektedir. Bu nedenle hastaların çoğu tümünden kısaltmayı tercih eder. Bu kısımda parantez açıp şunu belirtmek isterim ki ekim yapılacak kısımda kısaltma yapılmadan da işlem yapılabilir, yalnız bu seçenek hasta için ekim sonrasında özellikle bakım aşamasında daha sıkıntılı olabilir.

Kısaltma işlemi yapıldıktan sonra hastanın ekim çizimi yapılır. Daha önceki görüşmede karar verilen ve belirlenen bölgeler bu işlemde belirgin hale getirilir. Özellikle tek seans ile kapanmayacak açıklıklarda bu çizim daha çok hastanın istediği bölgeleri yoğunlaştırmak şeklinde yapılabilir.

Çizim işleminin ardında hastamızın greft alımları için, ense bölgesinde (alım yapılan saha) lokal anestezi işlemi başlar. Alınan köklerin düzenlenmesi ve ekim için hazır hale getirilmesi ile beraber

alım işlemi yaklaşık 3-4 saat sürmektedir. Bu kısımda belirtmek isterim ki greft alım işlemi, başın arka tarafındaki ense üstü kısmında yapılabildiği gibi, eğer gerek olursa (erkek hastalarda) sakal ve göğüs bölgelerinde de yapılabilmektedir. Bu bölgelerden alınan greftler aynen saçlı bölgeden alınan greftler gibi ekim alanına uyum göstermektedir. Bu şekilde greft sayısı arttırılmaya çalışılsa da tabii ki başın arka kısmı kadar verimli bir alım söz konusu olmamaktadır.

Alım sonrası hasta dinlenmesi ve yemek yemesi için dinlenme pozisyonuna alınır. Bu süreçte tüm greftlerde hazır hale gelir ve saç ekimin ikinci aşaması olan ekim kısmına başlanmak üzere hastanın saçsız alanlarındaki işaretlenmiş alanlarda lokal anestezi işlemi yapılmaya başlanır.

Lokal anestezi akabinde ekim yapılabilmesi için gerekli olan kanal açılması işlemi yapılır (dhi yönteminde bu aşamada kanal açma işlemi yoktur) ve eş zamanlı olarak asistanlarında yardımıyla ekim işlemine başlanılır. Operasyonun ikinci kısmı olan ekim işlemi de yaklaşık 3-4 saat sürer ve ardından hastanın alım bölgesi pansuman ve bandajlama işlemi yapılır ve hasta evine gitmeye hazır hale gelir.

Genellikle iyileşme sürecinde enfeksiyon oluşmaması adına hastaya reçete hazırlanır.

Saç ekimi işleminden sonra hastalarımızın özellikle oturarak telefon, bilgisayar ya da televizyon ile ilgilenmelerini istemeyiz. 2-3 gün kadar sırt üstü pozisyonunda uzanmalarını isteriz. Gece uykusu içinde

özellikle aynı pozisyon alınması hem hasta konforu hem de iyileşme sürecinde olumlu etki sağlayacaktır.

Ekim sonrası ekilen saçlarınıza bakım konusunda çok dikkatli olunması gerekmektedir. Bu nedenle hastalarımızı ekimden sonraki 3. Gün tekrar çağırıp kendilerine daha önce reçete edilmiş olan özel şampuanlar ile nasıl yıkama ve bakım yapmaları gerektiğini uygulamalı olarak gösteririz.

Özellikle ilk 10 günlük süreç önemli olduğundan darbe alınmaması, iyi bakım, temizlik yapılması ekim sonuçları açısından çok önemlidir. Onuncu günde genellikle iyileşme tamamlanır.

Saç ekimi sonrasında ekilen köklerde dökülmeler olur ve 3 ay sonra ekilen kısım yeniden saçlanmaya başlar, bu süreç 12. aya kadar devam eder. Tüm bu süreç boyunca hastanın sabırlı olması ve cerrahın tüm öneri ve uyarılarını dikkate alması gerekir.

Hastalarımızın mutluluğu biz cerrahların en büyük mükâfâtı olduğundan hasta takip ve bağlantı konularında da elimizden geldiğince özenli davranmaya çalışırız. Saç ekimi işlemi sonrası faydası olduğuna inandığım prp işlemini hastanın ihtiyacına göre program belirleyerek yapmanın, ekim sonuçlarına olumlu etkileri gözlenmiştir.

Tüm bu süreç sonunda hasta saçsız bölgelerden kurtulmuş ve özgüvenini tazelemiş olarak 12. Ayda son kontrolüne gelir. Özellikle çok sorulan şu soruya da sırası geldiğinde değinmek isterim ki, saç

ekimi sonrasında ekim yapılan köklerde talimatlara uyulduğu sürece herhangi bir dökülme olmaz. Sadece daha önce boş olmayan alanların zaman içinde seyrelme ya da boşalması hastanın durumuna göre karşılaştığımız bir sorun olmaktadır.

Son olarak; Saç ekimi ile tamamen aynı özelliklerde olarak kaş, sakal ve bıyık ekimine de değinmek isterim. Aynı kellik durumunda olduğu gibi kaş, sakal ve bıyık bölgelerindeki dökülmeler hastalarımızda psikolojik yaralar açmaktadır.

Bu bölgeler için aynen saç ekiminde olduğu gibi aynı mantık ile yöntemler uygulanır. Tabi ki bölgesel olarak bakımı daha zor ve sürekli göz önünde olduğundan hastaların iyileşme sürecindeki özenleri daha da önemli olmaktadır. Özellikle bu bölgeler için hastalarımızın tercihi ve bizim önerimiz DHI tekniği olmaktadır. Bakım süreci yine saç ekiminde olduğu gibi hastaya ayrıntılı olarak anlatılır ve özenli olarak hasta takibi yapılır.

Son yıllarda sağlık turizminde de en çok tercih edilen saç ekimi ayrıntıları bu şekilde basitçe açıklanabilir.

Daha önceki açıklamalarımda da üstüne basa basa söylediğim temel unsur; ekim öncesi hasta ve cerrahın tüm ayrıntıları görüşmeleridir. Özellikle bu işlem öncesi hastaların cerrahları ile paylaşmadıkları ufak bir bilgi işlemin sonuçlarını doğrudan etkilediğinden saç ekimi düşünen her hastama dediğim gibi “bu süreci en iyi şekilde

sonlandırabilmemiz için birbirimize karşı %100 dürüst olmamız gerekiyor.”

KAYNAKÇA

- Bernstein, EF (2005) Hair growth induced by diode laser treatment. *Dermatol Surg* 31:584–586
- Birch MP, Messenger JF, Messenger AG (2001) Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 144:297–304
- Greco J, Brandt R (2007) Preliminary experience and extended applications for the use of autologous platelet-rich plasma in hair transplantation surgery. *Hair Transplant Forum Int*:131–132
- HamblinMR, Demidova TNMechanisms of lowlevel light therapy Mechanisms for low-light therapy: International Society for Optics and Photonics. 2006:614001
- Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D et al (1998) Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 39:578–589
- Rhodes T, Girman CJ, Savin RC et al (1998) Prevalence of male pattern hair loss in 18-49 year old men. *Dermatol Surg* 24:1330–1332
- Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J et al (1999) Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5 α -reductase inhibitor,in men with male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 41:555–563
- Rogers NE, Avram MR (2008) Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 59:547–566
- Schweiger ES, Boychenko O, Bernstein RM (2010) Update on the pathogenesis, genetics and medical treatment of patterned hair loss. *J Drugs Dermatol: JDD* 9:1412–1419

BÖLÜM 4

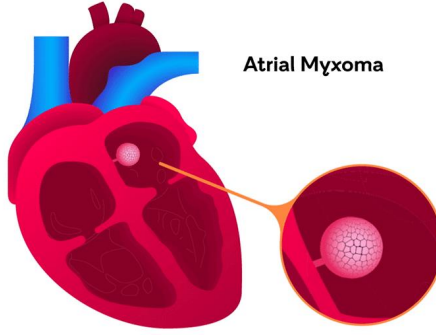
KARDİYAK MİKSOMA

Dr. Öğr. Üyesi Özgür ALTINBAŞ¹

¹ Gaziantep Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Ameliyathane Hizmetleri Bölümü, Gaziantep, Türkiye . ozgur_altinbas@yahoo.com, ORCID ID :0000-0002-6819-2454

GİRİŞ

Kalbin benign tümörleri arasında yer alan miksomalar en sık tespit edilen primer kardiyak tümörlerdir. Kalbe diğer malign tümör metastazları kalbin primer tümörlerinden 30 kat daha fazla görülmekte ise de kardiyak kökenli tümörlerin yaklaşık %80'i benign karakterdedir. Miksomalar sıklıkla sol atriyumda bulunan fossa ovalis bölgesinden köken almakla beraber bazı olgularda sağ atriyum ve sağ ventrikül yerleşimli tümörler de tespit edilmiştir (Canga ve ark, 2017) (Şekil-1). Sol atriyum kaynaklı miksomalar fossa ovalis dışında %10 oranında pulmoner venler, mitral annulus veya sol atriyum arka duvarından da orijin alabilirler (Yuan 2014, Dell'amore ve ark, 2013, Patil ve ark,2011). Emboli riski nedeni ile tanı anında cerrahi rezeksiyon önerilmekte olup nüks nedeni ile cerrahi sonrası yakın takip önemlidir.



Şekil-1: Sol Atriyal Miksoma

British Heart Foundation

1. EPİDEMİYOLOJİ

Primer kardiyak tümörler oldukça nadir görülmekte olup insidans oranı çeşitli çalışmalarda %0.0017 ile %0,19 arasında bildirilmiştir (Butany ve ark,2005). Kardiyak hastalıkların tamamı ele alındığında ise %0.25'i miksomalardan oluşmaktadır (Fayard ve Maurice, 1980). Tüm yaş gruplarında saptanabilmekle beraber 30 ile 60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı 3/1'dir. Familiyal ve sporadik olarak iki ana epidemiyolojik formu bulunmakla beraber vakaların çoğu sporadiktir. Familiyal tipi otozomal dominant geçişli olup kardiyak ve ekstrakardiyak miksoma, kutanöz pigmentasyon (periorifisiyal lentigo, café-au-lait lekeleri, mavi nevus) ve endokrin tümörlerden (Cushing's sendromu, meme fibroadenomu, testiküler tümör, akromegali...) oluşan klinik duruma Carney Sendromu adı verilmiştir (Boutayeb ve ark,2017). Miksomalar çoğunlukla benign karakterde olmasına rağmen olguların yaklaşık %3'ünde nüks tespit edilmektedir. Bu oran familiyal olgularda sporadik olgulardan daha yüksektir(Lone ve ark, 2008).

2. ETİYOLOJİ

Günümüzde miksomaların nasıl oluştuğu henüz tam olarak aydınlatılamasa da trombüs kaynaklı olduğuna yönelik hipotezler tamamıyla reddedilmiştir, dahası miksomaların fossa ovaliste yer alan ve Prichard yapıları olarak da bilinen endokardiyal yapılardan köken aldığı yapılan mikroskopik çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (Salyer ve ark,1975, Salyer ve ark,1975, Prichard, 1951). Li ve

arkadaşları Herpes simpleks virüs tip 1'in genetik materyalinin miksoma nedeni ile opere edilen hastaların %70'inde tespit edilmesi sonucuna dayanarak endokardiyumun virüsler tarafından kronik inflamasyonunun miksomaya neden olabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir (Li ve ark, 2003). Günümüzde çoğu araştırmacı miksomaların multipotent mezenkimal hücrelerden köken aldığını ileri sürmekle beraber Krikler ve arkadaşları immunohistokimyasal bulgularına dayanarak miksomaların nöroendokrin dokudan köken aldığını savunmaktadır. Söz konusu hipotez daha sonraları normalde santral ve periferik nöral dokuda bulunan CALB2 (calretinin/calbindin 2) proteininin Teracciano ve arkadaşları tarafından miksoma hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde gösterilmesi ile desteklenmiştir (Krikler ve ark, 1992, Terracciano ve ark, 2000).

3. SEMPTOM VE BULGULAR

Kardiyak miksomalı hastaların %10 ile %15'i herhangi bir semptom göstermeyip rastlantısal olarak tanı almaktadırlar. Buna karşılık hastaların %60-%90'ında ise kardiyak semptomlar mevcuttur (Swartz ve ark, 2006, Vaideeswar ve ark, 2012). Kardiyak semptomlar tümörün kalpteki lokalizasyonuna bağlı olarak farklılık gösterir. Sağ kalp tutulumu mevcut ise abdominal şişlik, periferik ödem ve hipotansiyon gibi sağ kalp yetmezliğinde görülebilen bulgular, sol kalp tutulumu mevcut ise nefes darlığı, çarpıntı, senkop veya ani ölüm gibi bulgular görülebilir. Senkop ve ani ölüm mitral kapağın obstrüksiyonu sonucu olabileceği gibi periferik emboliden de kaynaklanabilir (Gur ve ark, 2012). Bununla birlikte hastalığa ateş,

halsizlik, kilo kaybı, artralji ve miyalji gibi genel semptomlar ile anemi, trombositopeni, lökositoz, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızında artış gibi laboratuvar bulguları da eşlik edebilir (Boutayeb ve ark,2017).

Nadiren miksoma enfekte olabilir ve bu durumda tümör kaynaklı emboli riski anlamlı bir şekilde yükselmektedir. Miksoma enfeksiyonlarında en sık görülen bakteri türü streptokoklar iken nadiren diğer bakteri ve mantar türleri de etken olabilirler (Uchino ve ark, 2002, Falaska ve ark, 2008).

4. TANI

Ekokardiyografi (EKG) ve direk göğüs grafisinin miksoma tanısında kullanımı sınırlıdır. EKG; atriyal fibrilasyon, anormal P dalgaları ve dal blokları ile ilgili, direk göğüs grafisi ise atriyal kavite genişlemesine bağlı kardiyomegali ile ilgili nonspesifik bilgiler verebilir. Günümüzde kardiyak miksoma tanısı transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile konulmaktadır. Noninvaziv olan bu teknikle kitlenin yeri, büyüklüğü, genişliği, anatomik yapılarla olan ilişkisi ve tutunma yeri tespit edilebilmektedir. Şüpheli lezyon varlığında transözofageal ekokardiyografi (TEE) tanı desteklenebilmektedir (Rafajlovski ve ark, 2011). TEE, 1-3 mm çapından küçük tümörlerin belirlenmesinde ve TTE ile değerlendirilmesi daha güç olan posterior sol atriyal duvar, atriyal septum ve sağ atriyumun değerlendirilmesinde daha avantajlıdır. Böylece bi-atriyal multipl tümör olasılığı dışlanmış olur (Perez ve ark, 2002). Ekokardiyografik değerlendirmeden sonra tümör tanısı veya karakteristik özellikleri ile

ilgili açık bir netice elde edilemezse CT, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve özellikle de kardiyak MRI, tanıyı desteklemek ve miksuma hakkında daha fazla bilgi edinmek üzere kullanılabilirler. Miksomadın şüphelenilen vakalarda emboli materyalinin histolojik incelemesi ile de tanı konulabilmektedir (Araoz ve ark, 2000, Val-Bernal ve ark, 2003).

5. TEDAVİ

Günümüzde kardiyak miksomanın tedavisinde cerrahi kesin ve tek çözüm yoludur. Periferik emboli ve kapak obstrüksiyonuna bağlı mortalite ve morbidite riskleri nedeniyle hastalar geciktirilmeksizin opere edilmelidir. Operasyon, tümör çapına bakılmaksızın orijin aldığı sağlam doku ile birlikte total rezeksiyon şeklinde yapılmalıdır (Sabatine ve ark, 2005). Hastaların %10'u operasyon gününü beklerken ani ölüm ve emboli olayları ile karşılaştığı için çoğu araştırmacı tanı konulmaz operasyon taraftarıdır, buna karşılık bazı araştırmacılar ise 2 cm'den küçük tümörlerde emboli riskinin düşük olması sebebi ile özellikle yaşlı ve yüksek riskli hastaların iki günlük preoperative değerlendirme ile daha ayrıntılı bir şekilde incelenip opere edilmesi taraftarıdır (Selkane ve ark, 2003). Cerrahi işlem çoğunlukla kardiyopulmoner baypas eşliğinde median sternotomi ile yapılır. Bunun yanında minimal invaziv tekniklerle de tümör eksizyonu yapılabilmektedir (Boutayeb ve ark,2017). Jones ve arkadaşlarına göre atriyal miksomaların cerrahi tedavisinde dikkat edilecek hususlar şu şekilde sıralanmıştır: tümör manüplasyonu minimal olmalıdır, tümörün total eksizyonuna olanak tanıyabilecek

yeterli ekspozur sağlanmalıdır, kalbin dört odacığının da inspeksiyonu yapılabilir, rekürrens minimize edilmelidir ve cerrahi yaklaşım güvenilir ve etkili olmalıdır (Jones ve ark, 1995).

Cerrahi tedavinin en önemli komplikasyonu ritim bozukluklarıdır ve bunun da önemli bir kısmı atriyal fibrilasyondur. Miksoma cerrahisi sonrası postoperatif atriyal fibrilasyon oranları çeşitli çalışmalarda %10-%40 arasında bildirilmiştir (Şahin ve ark, 2015). Miksoma cerrahisinin en yaygın komplikasyonu ise rekürrenstir. İlk rezeksiyondan sonra birkaç aydan birkaç yıla kadar (ortalama 4 yıl) değişen sürelerde tümör rekürrensleri görülebilmektedir. Bu komplikasyon sporadik olanlara oranla familial tiplerde daha yaygındır (Lone ve ark, 2008). Tam olmayan rezeksiyon, rekürrense yatkınlık, tümör kaynaklı emboli materyalleri veya cerrahi sırasında yapılan ekim ile miyokardın farklı lokalizasyonundaki tümör precursor hücreleri nüks nedenleri arasında sayılabilir (Canga ve ark, 2017).

SONUÇ

Kalbin primer tümörleri, metastatik olanlardan daha az sıklıkta görülmektedir. Kalbin en sık görülen primer tümörü miksomadır. Çoğunlukla benign olmakla birlikte malign olgularda ekstrakardiyak metastazlar tespit edilmektedir. Ani ölüm ve periferik emboliye bağlı morbiditelere sebep olmalarından dolayı tanı konulur konulmaz en erken sürede cerrahi müdahale ile tümörün total eksizyonu gerekmektedir. Postoperatif dönemde rekürrens ihtimali nedeniyle

operasyon sonrası hastaların ekokardiyografi ile yıllık takipleri erken teşhis ve tedavi açısından oldukça önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Araoz, P.A., Mulvagh, S.L., Tazelaar, H.D., Julsrud, P.R., Breen, J.F. (2000). CT and MR imaging of benign primary cardiac neoplasms with echocardiographic correlation, *Radiographics*, 20, pp.1303-1319
- Boutayeb, A., Mahfoudi, L., Moughil, S.(2017). Atrial Myxoma: From Diagnosis to Management, *Clin Surg*, 2, pp.1498-1511
- Butany, J., Nair, V., Naseemuddin, A., Nair, G.M., Catton, C., Yau, T.(2005). Cardiac tumours: diagnosis and management, *Lancet Oncol*, 6, pp.219-228
- Canga, Y., Karatas, M.B., Calik, A.N., Bezgin, T., Tanik, V.O., Yildiz, U., ve ark.(2017). Kardiyak Miksoma: Tersiyer Bir Referans Merkezinin 14 Yıllık Deneyimi, *Koşuyolu Heart J*, 20(3), pp. 210-216
- Dell'amore, A., Albertini, A., Lamarra, M.(2013). Twenty years experience in oncologic surgery for primary cardiac tumors, *G Chir*, 34, pp. 106-111
- Falaska, K., Ucciferri, C., Mancino, P., Di Girolamo, A., Vecchiet, J.(2008). Infected atrial myxoma: a rare cause of fever, *Infez Med*, 16(1), pp. 40-42
- Fayard, J.M., Maurice, P.(1980). Myxoma cardiaque, *Conference de Cardiologie*, 25, pp. 31-33
- Gur, A.K., Kaya, Y., Karakurt, A., Guvenc, T.S.(2012). The Carney Syndrome associated fibroelastoma and myxoma, *Dicle Med J*, 39(3), pp. 413-415
- Jones, D.R., Warden, H.E., Murray, G.F., Hill, R.C., Graeber, G.M., Cruzavala, J.L., et al.(1995). Biatrial approach to cardiac myxomas: a 30-year clinic experience, *Ann Thorac Surg*, 59, pp. 851-855
- Krikler, D.M., Rode, J., Davies, M.J., Woolf, N., Moss, E. (1992). Atrial myxoma: a tumour in search of its origins, *Br Heart J*, 67(1), pp. 89-91
- Li, Y., Pan, Z., Ji, Y., Sheppard, M., Jeffries, D.J., Archard, L.C., et al.(2003). Herpes simplex virus type 1 infection associated with atrial myxoma, *Am J Pathol*, 163(6), pp. 2407-2412
- Lone, R.A., Ahanger, A.G., Singh, S., Mehmood, W., Shabir, S.S., Lone, G., et al. (2008). Atrial mixoma: trends in management, *Int J Health Sci*, 2, pp.141-151

- Patil, N.P., Dutta, N., Satyarthi, S., Geelani, M.A., Kumar, S.D., Banerjee, A. (2011). Cardiac myxomas: experience over one decade, *J Card Surg*, 26, pp.355-359
- Perez de Isla, L., De Castro, R., Zamorano, J.L., Almeria, C., Moreno, R., Moreno, M., et al.(2002). Diagnosis and treatment of cardiac myxomas by transesophageal echocardiography, *Am J Cardiol*, 90, pp.1419-1421
- Prichard, R.W. (1951). Tumors of the heart; review of the subject and report of 150 cases, *AMA Arch Pathol*, 51(1), pp. 98-1238
- Rafajlovski, J., Ilic, R., Gligic, B., et al.(2011). Diagnosis and results of treatment of heart myxoma, *Vojnosaint Plegl*, 68(10), pp. 851-855
- Sabatine, M.S., Colucci, W.S., Schoen, F.J. (2005). Primary tumors of the heart. In: Zipes DP, Libby P, Braunwald E (eds). *Braunwald's heart disease*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 1741-1755
- Sahin, M., Tigen, K., Dundar, C., Ozben, B., Alici, G., Demir, S., et al.(2015). Postoperative atrial fibrillation in patients with left atrial myxoma, *Cardiovasc J Afr*, 26, pp. 120-124
- Salyer, W.R., Page, D.L., Hutchins, G.M. (1975). The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus, *Am Heart J*, 89(1), pp.4-17
- Salyer, W.R., Salyer, D.C. (1975). Myxoma-like features of organizing thrombi in arteries and veins, *Arch Pathol*, 99(6), pp. 307-311
- Selkane, C., Amahzoune, B., Chavinis, N., Raisky, O., Robin, J., Ninet, J., et al. (2003). Changing Management of Cardiac Myxoma Based on a Series of 40 Cases With Long-Term Follow-Up, *Ann Thorac Surg*, 76, pp. 1935-1938
- Swartz, M.F., Lutz, C.J., Chandan, V.S., Landas, S., Fink, G.W. (2006). Atrial myxomas: pathologic types, tumor location, and presenting symptoms, *J Card Surg*, 21, pp. 435-440
- Terracciano, L.M., Mhawech, P., Suess, K., D'Armiento, M., Lehmann, F.S., Jundt, G., et al.(2000). Calretinin as a marker for cardiac myxoma. Diagnostic and histogenetic considerations, *Am J Clin Pathol*, 114(5), pp.754-759

- Uchino, K., Mochida, Y., Ebina, T., Tobe, M., Kobayashi, S., Yano, Y., et al.(2002).
Infected left atrial myxoma, Intern Med, 41(11), pp. 957-960
- Vaideswar, P., Gupta, R., Mishra, P., Lanjewar, C., Raut, A. (2012). Atypical cardiac myxomas: a clinicalpathologic analysis and their comparison to 64 typical myxomas, Cardiovasc Pathol, 21, pp.180-187
- Val-Bernal, J.F., Acebo, E., Gomez-Roman, J.J., Garijo, M.F.(2003). Anticipated diagnosis of left atrial myxoma following histological investigation of limb embolectomy specimens: a report of two cases, Pathol Int ,53(7), pp. 489-494
- Yuan, S.M. (2014). Glandular cardiac myxoma: case report with literature review, Folia Morphol, 73, pp. 374-382

BÖLÜM 5

TRAVMATİK SPİNAL KORD YARALANMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Nevzat FİRİDİN¹

¹ Kurum: Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye
firidin.md@gmail.com , ORCID ID : 0000-0002-0927-8848

GİRİŞ

Travmatik Spinal kord yaralanması hem beyin cerrahları için giderek yaygınlaşan bir sorundur ve tahmini insidansı %0,05'e kadar çıkmaktadır.(1) Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 10.000 ila 15.000 spinal kord yaralanması meydana gelir(2,3). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir yayın 2000 yılında yayınlanmıştır(4). 49 merkezli bu çalışmanın sonuçlarına göre travmatik spinal kord yaralanmaları insidansı ülkemizde milyonda 12.7 olarak saptanmıştır.

Travmatik spinal kord yaralanmalarının en yoğun olduğu yaş aralıkları 20-40 yaş arasındır. Literatür taramalarında benzer sonuçlar görülmektedir(5,6). Yaşlı hastaların oranı daha çok gelişmekte olan ülkelerde yüksek gözlenirken, genç nüfus spinal kord yaralanmaları daha çok gelişmiş ülkelerde (7). Türkiye merkezli çalışmalarda orta yaş grubunda daha yüksek spinal kord yaralanması görülür (5). Kemik yoğunluğunun ve kalitesinin ilerlemiş yaşla birlikte azalmasından dolayı minör travma durumlarında spinal kord yaralanması görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki erkeklerde kadınlara göre 2,5 ila 6 kat daha fazla çok spinal kord yaralanması görülmektedir (8,9).

Etiyoloji

Travmatik spinal kord yaralanmalarının etyolojisinde trafik kazaları, spor travmaları, yüksekten düşme, alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları rol oynamaktadır (10).

Değerlendirme

Nörolojik değerlendirmede duyu ve motor muayene çok önemlidir. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda. Motor değerlendirme alt ve üst ekstremitelerde toplam 20 adet anahtar kasın muayenesiyle (Tablo I). Bu kas gruplarının değerlendirilmesi ASIA'da belirlenen pozisyonda yapılır ve de her anahtar kas 0 ila 5 arasında puanlandırılır. Anahtar kas gücü manuel olarak değerlendirilir (Tablo II). ASIA 2013 yılındaki revizyon edilmiştir. Revizyon neticesinde daha ayrıntılı bir nörolojik değerlendirme ve daha da önemlisi spinal kord hasarının seviyesi hakkında bize daha çok bilgi vermektedir (11). Bu son revizyonun en önemli özelliği artık anahtar olmayan kasların da bu tabloya dahil edilmesidir (Tablo III).

Duyu değerlendirmesine gelecek olursak burada 28 adet anahtar nokta vardır (Tablo IV). Duysal değerlendirmede iki muayene yöntemi kullanılır. Bunlarda birincisi hafif dokunmadır ve yüzeysel duyu değerlendirilir. İkincisi ise iğne batırma yöntemiyle derin duyu değerlendirilir. Her bir dermatom daha önceden belirlenen noktalar ile değerlendirilir. Bu değerlendirme esnasında gözler muhakkak kapalı olmalıdır.

Travmatik spinal kord yaralanmalarında nörolojik değerlendirme çok önemlidir. Mortalite ve morbiditeyi azaltmak için bu değerlendirme hızlı bir şekilde yapılmalıdır. İlk önce hasta stabil hale getirilir, ardından ayrıntılı ve dikkatli bir nörolojik değerlendirme yapılır. Anahtar noktalar kullanılarak duyu ve motor muayeneleri yaparak hasarın düzeyi ve yeri belirlenmeye çalışılır.

Derin tendon refleklere kontrol edilmelidir. Derin tendon refleklere tendon stimölasyonu gerektirir ve ön boynuz hücresi aracılığıyla ortaya çıkar. Derin tendon refleksi kas tonusundan sorumlu ana faktörlerdir. Biceps kası refleksiyle C5'e, brakioradial kas refleksiyle C6'ya, triceps kası refleksiyle C7'ye, patellar tendon refleksiyle L4'e, posterior tibial kas refleksiyle L5'e, aşıl tendon refleksiyle S1'e bakılır.

Yüzeyel refleksler üst motor nöron yoluyla oluşan serebral kortex aracılığıyla ortaya çıkar. Yüzeyel refleksler deri stimölasyonu ile ortaya çıkar. Bunlara örnekler anal, abdominal, bulbokavernöz ve kremastirik refleksler sayılabilir. Bu yüzeyel reflekslerin kaybolması üst motor nöron hasarını işaret eder. Aynı şekilde derin tendon refleksinin artması da üst motor nöron hasarına işaret eder. S2-S4 kökleri ile bulbokavernöz refleks değerlendirilir. T12,L1-L2 kökleri kremastirik refleks ile değerlendirilir. S4-S5 kökleri anal refleks ile değerlendirilir. Patolojik reflekslerde mutlaka sorgulanmalıdır. Mesela babinski refleksi kortikospinal bir patoloji olduğunu (12).

OMURLİK YARALANMASI NÖROLOJİK SINIFLAMASI İÇİN ULUSLARARASI STANDARTLAR (ISNCSCI)

ASAIA AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION
ISCOS INTERNATIONAL SCIATIC COMMISSION

SAG **MOTOR** **DUYUSAL** **SOL**

ANAHAR DUYUSAL NOKTALAR **Hülf Dokümanı #E3 (İçerme batırma #B)**

ANAHAR DUYUSAL NOKTALAR **Hülf Dokümanı #E4 (İçerme batırma #B)**

UEG **ÜEL** **ÜEL**

AEG **AEL**

(İAP) İstemi anal kontraksiyon (Evet/Hayır)

MOTOR ALT SKORLAR **DUYUSAL ALTSKORLAR**

NÖROLOJİK SEVİYELER **1. DUYUSAL** **2. MOTOR** **3. NÖROLOJİK YARALANMA SEVİYESİ (NYS)** **4. KOMPLET VEYA İNKOMPLET?** **5. ASIA BOZUKLUK SKALASI (ABS)**

Kas Fonksiyonu Derecelendirmesi

- 0 = tam felç
1 = palpe edilebilir veya görülebilir kasılma
2 = aktif hareket, yerçimine elmine eriştiğinde tam eklem hareketi açılış (EHA)
3 = aktif hareket, yerçimine karşı tam EHA
4 = aktif hareket, yerçimine karşı tam EHA ve kasa özel bir pozisyonda orta derecede direnç
5 = [normal] aktif hareket, yerçimine karşı tam EHA ve belirlenen inhb edici faktörler (ağrı, kullanamama) olması normal olarak değerlendirilecek yeterli direnç
5* = test edilmeyen (örn. immobilizasyon, hastanın değerlendirilmesini engelleyecek yordemli ağrı, ekstremite amputasyonu veya eklem hareketi açıklığına >50 kontraktürü nedeniyle)

Duyusal Dereceleme

- 0 = Yok
1 = Bozulmuş, azalmış/bozulmuş duyu veya hipersensitivite
2 = Normal
TE = Test edilmeyen

Anahar kas dışı kas fonksiyonları (isteğe bağlı)

Hareket	Kök Şeviyesi
Omuz: Fleksiyon, ekstansiyon, abduksiyon, addüksiyon, iç ve dış rotasyon	C5
Direk: Supinasyon	
Direk: Pronasyon	C6
El bilek: Fleksiyon	
Parmak: Proksimal eklemden fleksiyon, ekstansiyon	C7
Bas parmak: Bas parmak düzleşiminde fleksiyon, ekstansiyon ve abduksiyon	
Parmak: MKF eklemden fleksiyon	C8
Bas parmak: Oppozisyon, addüksiyon ve avuç içine dış abduksiyon	
Parmak: İkinci parmakta abduksiyon	T1
Kolça: Addüksiyon	L1
Kolça: Eksternal rotasyon	L3
Kolça: Ekstansiyon, abduksiyon, iç rotasyon	L4
Diz: Fleksiyon	
Ayak bilek: İnversiyon ve eversion	
Parmak: MP ve IP ekstansiyon	
Ayak bacağın: İnversiyon ve eversion	L5
Ayak bacağın: Addüksiyon	S1

ASIA Bozukluk Skalası (ABS)

- A = Komplet.** S4-S5 sakral segmentlerde korunmuş duyu ve motor fonksiyon yok.
- B = Duyusal İnkompert.** Nörolojik seviye altında motor değil, duyu fonksiyon korunmuş ve S4-S5 sakral segmentleri de içeren (S4-S5'te hülf dokümanı içine duyu, veya derin anal basıncı (DAB)), VE vücut herhangi bir yerinde motor seviyenin üç seviye altında motor fonksiyon korunmamıştır.
- C = Motor İnkompert.** Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuştur, ve tek nörolojik yaralanma seviyesi (NYS) altındaki anahar kaslardan yarısından fazla 3'in az (Derece 0-2) kas derecesi sahiptir.
- D = Motor İnkompert.** Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuştur, ve NYS altındaki anahar kas fonksiyonlarının en az yarısı (yarısı veya fazla) >3 kas derecesi sahiptir.
- E = Normal.** Önceden defekt mevcut hastalarda ISNCSCI ile değerlendirilen duyu ve motor fonksiyon tam segmentlerde normal olarak değerlendirilir ise ABS derecesi E'dir. Başlangıçta OY olmayan kişi bir ABS derecesi almaz.
- ** Bir kişi C veya D derecesine sahip motor inkompert olamaz (yani, Y) istemi anal kasına veya (Z) vücut 0 tarafında motor seviyenin 3 seviyeden fazla altında motor fonksiyon korunması ile birlikte aynı duyu fonksiyonuna erişemez. Bu Uluslararası Standartlar bugün için motor inkompert durumunu belirlemede (ABS B veya C) motor seviyenin 3 seviyeden fazla altında anahar kas dışında kas fonksiyonunu kullanamazken yararlıdır.**
- NCT: ABS B ve C arasında aynı parmak için seviye altında motor fonksiyon değerlendirilmemesi ile ilgili bir kuraldır. ABS C ve D arasında ise (güçün derece 3 ve üzerinde olduğu anahar kas fonksiyonu, orama dayanarak) nörolojik yaralanma seviyesi kullanılır.**

Sınıflandırma Basamakları

- OY3 binyetini sunumunu belirlenme aşağıdaki sıralama önerilmektedir:
- Sağ ve sol taraf için duyu seviyelerini belirle.**
Duyusal seviye hem sağ hem hülf dokümanı duyu için normal olan en kaudal sağlan demektir.
 - Sağ ve sol taraf için motor seviyelerini belirle.**
Üzerinde seviyede tanımlı edilen anahar kas fonksiyonları sağlan olarak (5 olarak değerlendirilmiyor) değerlendirildiği olmak koşulu ile, en az 3 derecesinde (süper pozisyonda) en üst anahar kas fonksiyon olarak tanımlanır.
Not: değerlendirilecek miyotom olmayan bölgelerde, eller bu seviye üzerinde değerlendirilebilir motor seviye de normal ise motor seviye duyu ve seviye ile aynı kabul edilir.
 - Nörolojik yaralanma seviyesini (NYS) belirle.**
Üzerinde motor ve duyu fonksiyon normal (istediği olduğu ile korundu) en üst duyu ve anal basıncı (3 veya üzeri) kas fonksiyonu korundu olan en kaudal segmenti tanımlar.
NYS 1. ve 2. basamaklarda sağlanmış duyu ve motor seviyelerin en sakral (sağa yakın) olduğu.
 - Yaralanmanın Komplet veya İnkompert olduğunu belirle.**
Eğer istemi anal kasına = **Hayır** VE tüm S4-5 duyu alt skorlar = 0 VE derin anal basıncı = **Hayır** ise yaralanma **Komplet**.
Bunun dışında, yaralanma **İnkompert**.
 - ASIA Bozukluk Skalası (ABS) Derecesini belirle:**
Yaralanma Komplet mi? EĞER EVET ise, ABS=A
Yaralanma Motor Komplet mi? EVET ise, ABS=B
Yaralanma İnkompert mi? HAYIR ise, ABS=C
Yaralanma Duyusal İnkompert mi? HAYIR ise, ABS=D
- Nörolojik yaralanma seviyesi altındaki anahar kasların en yansı derece 3 veya üzerinde mi?**
- HAYIR** ↓ **ABS=C** **EVET** ↓ **ABS=D**
- Eğer tüm segmentlerde duyu ve motor fonksiyon normal ise, ABS=E**
Not: ABS E OY kantitatif bir ölçü normal fonksiyona yitilmediğinde kullanılır. Eğer başlangıç değerlendirilmesinde defekt yoksa kişi nörolojik olarak etkisizdir; ASIA Bozukluk Skalası uygulanmaz.

Tablo I. Anahtar Kas Grupları

Seviyeler	Anahtar Kas Grupları
C5	Önkol fleksiyonu
C6	Elbileğiekstansiyonu
C7	Önkol ekstansiyonu
C8	Parmak fleksiyonu
T1	5. Parmak abduktoru
L2	Uyluk fleksiyonu
L3	Tibia ekstansiyonu
L4	Ayak dorsi fleksiyonu
L5	1. parmak ekstansiyonu
S1	Ayak plantar fleksiyonu

Tablo II. Kas gücü evreleri

Kas güçleri

0	Totalparalizi
1	Sadece görülebilir kontraksiyon mevcut
2	Yer çekimi yenildiğinde eklem hareketleri tamamlanır
3	Yer çekimine karşı tüm eklem hareketleri yapılır
4	Yer çekimine karşı orta direnç ile tüm eklem hareketleri tamamlanır.
5	Normal

Tablo III. Anahtar dışı kas grupları

	Görev	Kök seviyesi
Omuz:	Ekleme ekstansiyon, abduksiyon, iç ve dış rotasyon	C5
Dirsek:	Ekleme Pronasyon yaptırır	C6
Parmak:	Proksimal ekleme fleksiyon, ekstansiyon	C7
	Fleksiyon, ekstansiyon ve başparmak düzleminde abduksiyon	C8
Parmak:	MKP fleksiyon	T1
Parmak:	Oppozisyon, avuca dik abduksiyon	L2
	5. parmağın abduksiyonu	
Kalça:	Adduksiyon	L3
Kalça:	Eksternal rotasyon	L4
Diz:	Ekleme Fleksiyon	
Halluks ve ayak parmağı:	DIP ve PIP fleksiyon ve abduksiyon.	L5
Ayak başparmak:	Adduksiyon	S1

Tablo IV. Anahtar duyu noktaları

Dermatom Duyu noktaları

C2 Kulağın dış measının 3 cm posterioru

C3 Supraklaviküler çukur

C4 Akromiyoklaviküler eklem üzeri

C5 Ön kubital çukurun dış tarafı

C6 1. proksimal falanksının dış yüzü

C7 3. proksimal falanksının dış yüzü

C8 5. proksimal falanksin dış yüzü

- T1** Ön kubital çukur ulnar kenarı
- T2** Aksiller apex
- T3** İnterkostal 3. aralık orta kısmı
- T4** İnterkostal 4. aralık orta kısmı
- T5** İnterkostal 5. aralık orta kısmı
- T6** İnterkostal 6. aralık orta kısmı
- T7** İnterkostal 7. aralık orta kısmı
- T8** İnterkostal 8. aralık orta kısmı
- T9** İnterkostal 9. aralık orta kısmı
- T10** İnterkostal 10. aralık orta kısmı, umbilikus
- T11.** İnterkostal 11. aralık orta kısmı
- T12** Klavikula orta hat civarı inguinal bağ civarı
- L1** T12 ve L2 duyusal anahtar noktalarının ortası
- L2** Anteromediyal uyluk inguinal bağ medial femoral kondil arası
- L3** Femoral kondil medial yüzeyi
- L4** Medial malleol üzeri
- L5** 3. metatarsofalangeal eklem üzeri
- S1** Kalkaneus üzeri
- S2** Popliteal fossa üzeri
- S3** Tuberatias iskiatium üzeri
- S4-5** Perianal bölge laterali(1cm'den kısa)

Spinal kord yaralanması hasta ve yakınlarına uzun vadede işlevsel ve mali açıdan yıkıcı sonuçları olabilir. Spinal kord yaralanmalı hastaları yönetmek genel ve bir anlayış ve konsensus gerekmektedir.

Aşağıda belirtilen tipleri vardır:

- **Primer spinal kord yaralanması:** Omurilikte doğrudan doku hasarının sonucu ya da geri dönüşü olmayan doku hasarına neden olan penetran veya künt travmadan omuriliğin doğrudan kompresyonu, distraksiyonu veya yırtılması.
- **Sekonder spinal kord yaralanması:** Potansiyel olarak yaralanan dokuda meydana gelen inflamasyon, hipoperfüzyon, tromboz, ödem, toksik metabolitler ve reaktif oksijen türleri ile ortaya çıkan yaralanma.

Alta yatan birincil hasarın onarılamaz doku hasarına neden olduğu göz önüne alındığında, spinal kord yaralanması alanındaki araştırmaların çoğu ikincil yaralanma kaskadlarını azaltmak erken tıbbi müdahale ve cerrahi müdahaleler ile gerçekleşebilir.

Akut Spinal Kord Yaralanmasında Tıbbi Tedavisi

Spinal kord yaralanmasının tıbbi yönetimi, olay yerinde sıkı omurga önlemleri ile başlar. Hasta sert bir sırt tahtasının üzerine alınır ve immobilizasyon sağlanır. Hastaya ardından sert bir boyunluk takılır.

Akut spinal kord yaralanması genellikle yüksek enerjili , potansiyel olarak stabil olmayan yaralanmalara neden olur. Hasta transferi ve nakli sırasında bu unstabil durumun spinal kord yaralanmasının

kötüleşmesine neden olmaması için özen gösterilmelidir. Travma merkezine varışta gelişmiş travma yaşam desteği protokolleri izlenmelidir. Hava yolu bakımına ve solunum/ventilasyonun yeterli olduğundan emin olunmalıdır. Bu durum özellikle servikal spinal kord yaralanmalı hastalarda çok önemlidir. Havayolunu risk altına sokacak boyun yumuşak doku ödemi acil entübasyona gidecek şekilde düşünülmelidir. C5 seviyesinin üzerindeki spinal kord yaralanmalarında diyaframın inervasyonunun bozulması veya olmaması nedeniyle ayrıca solunum yetmezliği açısından yüksek risk altındadır. Solunum yeterli olmadığı C5 üzeri spinal kord hasarlarında erken dönem entübasyon için hazırlıklı olunmalıdır(13,14)

Akut spinal kord hasarında bir sonraki en önemli adım sistemik dolaşımı agresif bir şekilde desteklemektir. Travmatize spinal kord önemli ölçüde işlevsiz vasküler otoregülasyon gösterir. Doku perfüzyonu genellikle doğrudan ortalama arter basıncına(OAB) bağlıdır. Birçok merkezde uzun süreli (5-7 gün) yapay olarak yükseltilmiş OAB (> 85-90 mm Hg) iskemik travmatize omurilik hasarı potansiyelini azaltmak için uygulanır. Bu genellikle nörojenik şoku olan hastalarda dolaşım sistemi üzerindeki sempatik tonusu baskılamak için yapılır. Servikal ve yüksek torakal spinal kord yaralanmasında bu durum kendini hipotansiyon olarak gösterir. Taşikardik yanıt oluşabilir. Ayrıca bradikardi veya uygun olmayan bir şekilde normal kalp hızı olabilir(15).

Omurilikte künt travma durumunda steroid kullanımı, literatürde tartışma konusudur. NASCIS (16,17,18) çalışmalarında sonuçlarla

birlikte spinal kord yaralanmalarında steroidlerin, özellikle metilprednizolonun rolü yaralanmadan sonraki 8 saat içinde kullanıldığında bir noktaya kadar fayda gösterdiği 48 saate kadar etkinliğinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, takip dönemlerinde elde edilen nörolojik iyileşme en iyi ihtimalle ılımlıydı ve bu durumda yüksek doz steroid kullanımı bir seçenek olarak durmaktadır. Ancak bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Sayırsız klinik çalışmada incelenen çeşitli başka farmakolojik ajanlar vardır, ancak bunlar yalnızca dikkatle oluşturulmuş araştırma protokollerinde kullanılır. Ancak hiçbiri standart klinik uygulamada kullanılmamaktadır.

Spinal Kord Yaralanmalarında Cerrahi Tedavi

Spinal kord yaralanmalı birçok hasta, stabil olmayan spinal kolon yaralanmalarının stabilizasyonu ve/veya nöral elemanların dekompresyonu için cerrahi müdahale gerektirir. Erken mobilizasyon pnömoni, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi uzun süreli yatak istirahati ile ilişkili hastalıkları azaltacaktır. Spinal kord yaralanması için ameliyatın kesin zamanlaması bir tartışma alanı olmuştur. Birkaç hayvan çalışması, omuriliğin daha erken dekompresyonunun iyileşmeye yol açtığını göstermiştir. Muhtemelen gelişmiş doku perfüzyonunun bir sonucu olarak nörolojik sonuçlar ve sekonder yaralanma olasılığını azaltmaktadır.^{12,13} Erken dekompresyon ve füzyon ameliyatlarından faydalı olacak süre ilk 72 saat olarak

gösterilmiştir. Ancak, erken cerrahi ile geç cerrahi arasında doğrudan bir ilişki olmadığını gösteren servikal spinal kord yaralanmasının bir incelemesi ile çalışmalar bu hipotezi desteklemedi. Fonksiyonel iyileşme¹⁴ erken veya geç cerrahi uygulanan ya da cerrahi uygulanmayan yaklaşık 800 hastanın iyileşme veya işlevsellik açısından hiçbir fark gösterilememiştir.

Başka bir inceleme, “erken cerrahi” için sınır değeri olarak < 24 saat kullanılması anlamlı bulundu. Ancak kanıtların kalitesi nispeten az kaldı. Birkaç küçük çalışma erken ameliyat edilenlerde (yaralanmadan < 24 saat sonra) iyileşme ve yatış süresinin azalması ve yatak istirahati ile ilgili komplikasyonların daha az olmaktadır.^{16,17,18,19} 2012 yılında, ilk çok merkezli, prospektif kohort çalışması, akut servikal SCI için erken cerrahiye karşı geç cerrahiye değerlendirdi, erken cerrahi grubunda %19.8'e karşılık ASIA'da en az 2 derece iyileşme gösteren geç cerrahi grubuna göre iyileşme olduğu görüldü. Konuyla ilgili müteakip sistematik incelemeler, erken cerrahi lehine marjinal faydalar kaydetti. Çoğu merkez özellikle akut spinal kord yaralanmalarında erken cerrahiye (yaralanmadan 24 saat sonra) tercih etmeye devam ediyor.

Sonuç olarak neurologic iyileşme potansiyellerini en üst düzeye çıkarmak, erken mobilizasyon ve rehabilitasyonu desteklemek, uzun süreli yatak istirahati ile ilişkili komplikasyonları azaltmak için erken cerrahi en iyi tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord*. 2006; 44(9):523–529
- Rahimi-Movaghar V. Efficacy of surgical decompression in the setting of complete thoracic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2005; 28(5):415–420
- DeVivo MJ. Causes and costs of spinal cord injury in the United States. *Spinal Cord*. 1997; 35 (12):809–813
- Karacan İ, Koyuncu H, Pekel Ö, Sümbüloğlu G, Kırnab M, Dursun H, Kalkan A, Cengiz A, Yalınkılıç A, Ünal H, Nas K, Orkun S, Tekeoğlu İ : Traumatic spinal cord injuries in Turkey: A nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord* 38(11):697- 701, 2000
- Ning GZ, Wu Q, Li YL, Feng SQ: Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Asia: A systematic review. *J Spinal Cord Med* 35(4):229-239, 2012
- Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG: Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clinical Epidemiology* 6:309, 2014
- Halvorsen A, Pettersen AL, Nilsen SM, Krizak Halle K, Elmenhorst Schaanning E, Rekand T: Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Norway in 2012-2016: A registry-based cross-sectional study. *Spinal Cord* 57(4):331-338, 2019
- Koçyiğit BF, Akaltun MS, Altındağ Ö, Aydeniz A, Gürsoy S, Gür A: Spinal kord yaralanmalı hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri: Merkezimizin beş yıllık deneyimi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 6(2):140-143, 2015
- Smith E, Fitzpatrick P, Murtagh J, Lyons F, Morris S, Synnott K: Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Ireland, 2010-2015. *Neuroepidemiology* 51(1-2):19-24, 2018

- Tanhoffer RA, Yamazaki RK, Nunes EA, et al. Glutamine concentration and immune response of spinal cord-injured rats. *J Spinal Cord Med.* 2007; 30(2):140–146
- Gunduz B. ASIA Update - ASIA Impairment Scale: Level Determination, Classification, and Case Examples. *Turk J Phys Med Rehab* 2015;61(Supp 1):25–31.
- Mutlu M, Aydın U: Omurga yaralanmalarında klinik değerlendirme. Kıtır E, Benli İT (ed), *Omurga Travmaları, birinci baskı*, Ankara: Türk Omurga Derneği Yayınları, 2016: 39-58
- Liverman TC, Joy EJ, Johnson TR. *Spinal Cord Injury: Progress, Promise, and Priorities.* Washington D.C.: National Academy of Sciences; 2005
- J Velmahos GC, Toutouzas K, Chan L, et al. Intubation after cervical spinal cord injury: to be done selectively or routinely? *Am Surg.* 2003; 69(10):891–894
- Saadeh YS, Smith BW, Joseph JR, et al. The impact of blood pressure management after spinal cord injury: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2017; 43(5):E20
- Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.* 1985; 63(5):704–713
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Jr, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.* 1992; 76(1):23–31
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 1997; 277 (20):1597–1604
- Hamamoto Y, Ogata T, Morino T, Hino M, Yamamoto H. Real-time direct measurement of spinal cord blood flow at the site of compression: relationship between blood flow recovery and motor deficiency in spinal

cord injury. National Acute Spinal Cord Injury Study. *Spine*. 2007; 32 (18):1955–1962

Xu K, Chen QX, Li FC, Chen WS, Lin M, Wu QH. Spinal cord decompression reduces rat neural cell apoptosis secondary to spinal cord injury. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009; 10(3):180–187

BÖLÜM 6

ULTRAVİYOLE C DEZENFEKSİYONU VE PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ALANINDA KULLANIMI

Dr. Öğr. Üyesi Filiz YAĞCI¹

¹ Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş tedavisi AD. Kayseri, Türkiye, ftesar@erciyes.edu.tr ORCID ID : 0000-0002-1917-0822

GİRİŞ

Çapraz enfeksiyonların önlenmesi açısından diş hekimliğinde sterilizasyon ve dezenfeksiyonun önemi büyüktür. Protetik diş tedavisi alanında ise dental laboratuardan gelen veya laboratuara gönderilecek olan protetik materyallerin mutlaka dezenfeksiyon veya sterilizasyonu önerilmektedir. Bu amaç için etilen oksit gaz veya gama ışınları kullanılabilir olsa da bu yöntemlerin pahalı olması nedeniyle kullanımları yaygın değildir. Özellikle yaşadığımız Covid-19 pandemisi sürecinde çapraz enfeksiyonların engellenmesi daha da büyük önem kazanmıştır. Yaygın olarak kullanılan kimyasal dezenfektanlarla ilgili olarak toksisite, allerjenlik, materyallerin yüzey özelliklerini bozabilmesi ve göreceli olarak pahalı olmaları gibi çeşitli endişeler bulunmaktadır. Ultraviyole C (UV-C) dezenfeksiyonunun kimyasal dezenfektanlara alternatif olabileceği literatürde görülmektedir. Bu bölümde UV-C dezenfeksiyonu hakkında bilgi sunulması amaçlanmıştır.

1. DIŞ HEKİMLİĞİNDE DEZENFEKSİYON

Dezenfeksiyon, bakteri endosporları hariç tüm mikroorganizmaların yok edilmesi işlemini ifade eder (Naylor 1992).

Yaygın olarak kullanılan kimyasal dezenfektanlar 5 ana başlık altında toplanabilir: Klorin bileşikleri, iyodoforlar, fenol bileşikleri, glutraldehit ve alkoller (Kumar ve ark. 2010). Diş hekimliği pratiğinde kimyasal dezenfeksiyon ile ilgili başlıca endişeler, toksisite, allerji, materyalin yüzey özelliklerinin bozulabilmesi ve kimyasal

ajanların göreceli olarak pahalı olmalarıdır. Örneğin sodyum hipokloritin metal yüzeyler için koroziv olması, ciltte ve diğer hücrelerde iritan olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Bell et al. 1989). Ayrıca akrilik rezinin % 5'lik sodyum hipokloritte 30 dk bekletilmesinin yüzey pürüzlülüğünü artırdığı ve esneme dayanımını düşürdüğü gösterilmiştir. Akrilik kaide materyali % 70'lik etanolde 30 dk bekletildiğinde ise yine kalitatif değişiklikler görülmüştür (Odagiri et al. 2012). Aldehit içerikli dezenfektanların ise çevreye toksik, solunum sistemi ve deriye toksik ve de karsinojen oldukları bilinmektedir (Silva ve ark. 2008; Perçin ve Esen 2009). Yüzde 3.8'lik sodyum perboratın akrilik rezinde diğer kimyasal dezenfektanlara göre daha fazla yüzey pürüzlülüğü oluşturduğu gösterilmiştir (Silva et al. 2008). Yüzey pürüzlülüğünün artması daha fazla plak tutulumu ve mikroorganizmaların temizlenmesinin zorlaşmasına neden olan yüzey girintilerinin artmasına sebep olmaktadır (Silva ve ark. 2008). Mikrodalga sterilizasyonu da protez dezenfeksiyonu için denenmiş fakat akrilik kaidede boyutsal değişiklikler yaptığı ve yüzey pürüzlülüğünde artış meydana getirdiği gözlenmiştir (Machado ve ark.2012).

2. UV-C RADYASYONU NEDİR?

Elektromanyetik radyasyonun temel kaynağı güneştir. UV radyasyonu, dalga boyu 100–400 nm arasında olan insan gözüyle görülemeyen elektromanyetik bir radyasyondur. UV-A (315–400 nm), UV-B (280–315 nm), UV-C (200–280 nm) ve vakum UV (100–200 nm) olmak üzere 4 spektral alana ayrılmaktadır (Yin ve ark. 2013).

Vakum UV hava tarafından güçlü bir şekilde absorbe edildiğinden dezenfeksiyon amacıyla kullanılmamaktadır. Diğer üç ultraviyole radyasyonu içerisinde en güçlü antimikrobiyal özelliğe sahip olan dalga boyu UV-C'dir. (Kowalski 2009; Jagger 1968) Çünkü 250-270 nm aralığı, mikroorganizmaların nükleik asitleri tarafından güçlü bir şekilde absorbe edilen, hücre replikasyonunu inhibe ederek germisidal etki sağlayan en öldürücü olan dalga boyudur (Gurzadyan 1995). UV-C'nin etki mekanizması, mikroorganizmanın DNA veya RNA'sında primidinler arasında dimer oluşumuna yola açması ve bu modifikasyonun sonucunda siklobütan primidin dimerleri oluşarak DNA molekülünün deforme olması ve hücre replikasyonunun engellenerek sonuçta hücrenin ölmesi şeklindedir (Yin ve ark 2013). Radyasyon dezenfeksiyon yöntemlerinden olan ultraviyole C (UV-C) dezenfeksiyonu bilinen tüm mikroorganizmalar ve virüslerin inaktivasyonu için etkili olan ve ısı ile dezenfeksiyon yöntemine ve kimyasal dezenfektanlara karşı bazı avantajları bulunan alternatif bir yöntemdir. (Heßling ve ark. 2020) UV-C dezenfeksiyonu enerji tasarrufu sağlayan, yüzeyleri, içme suyu ve atık suları, havayı, hastane odalarını (Lindblad ve ark. 2020) dezenfekte etmekte faydalanılan bir yöntemdir. UV-C'nin kimyasal artık bırakmaması, dokunmadan dezenfekte edebilmesi, geniş mikrobiyal spektrumda etkili olması ve doza bağlı olarak hızlı etki edebilmesi gibi avantajlarının yanı sıra direkt olarak ışığı görmeyen bölgelerde etkinliğinin olmaması da bir dezavantajdır. Son dönemde metisiline dirençli stafilkokus aureus ile enfekte kronik yaraların tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. (Thai ve ark. 2002).

Çalışmalar göstermiştir ki UV-C metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)'un yanı sıra, vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis* ve *S.aureus* (Conner-Kerr ve ark. 1998), *Enterococcus* türleri, *Streptococcus pyogenes* (Su ve ark. 2011), *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Pseudomonas aeruginosa* (Dean ve ark. 2011) 'yı etkili bir şekilde inaktive edebilmektedir. Ayrıca 15-60 s süre ile 165–646 mJ/cm² şiddetinde UV-C ışık uygulamasının *Clostridium difficile* sporlarını azaltmada da etkili olduğu gösterilmiştir (Wallace ve ark. 2019). UV-C'nin bakteri ile mantar türlerini inaktive edebilme kapasitesi karşılaştırıldığında mantar türlerinin daha yüksek ışık şiddetine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. 15.54 mW/cm² radyans değerinde 3-5 s uygulama ile bakterilerde (*P. aeruginosa* ve *Mycobacterium abscessus*), 15-30 s uygulama ile *Candida albicans* (*C. albicans*), *Aspergillus fumigatus* gibi mantar türlerinde % 99 inaktivasyon görülmüştür (Sullivan ve Conner-Kerr, 2000). Farklı patojenleri ortadan kaldırmak için farklı ışık dozları gerekmektedir (Heßling ve ark. 2020). Farklı bakteri sporları ve bakterilerin 1-5 Log arasında azaltılabilmesi için 0.4-250 mJ/ cm² değerinde bir UV-C enerjisi gerektiği gösterilmiştir (Lindblad ve ark. 2020).

UV-C dezenfeksiyonu virüsler için de etkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda UV-C'nin koronavirüs ailesinden SARS-CoV, MERS-CoV (Bedell ve ark. 2016) ve influenza virüsleri (1 J/cm² enerji dozu yeterli bulunmuş) üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Mills ve ark. 2018). Heßling ve ark., (Heßling ve ark. 2020) koronavirüsler de dahil olmak üzere farklı türde virüsleri içeren çalışmaları derlemişler

ve SARS-CoV-2'nin de diğer virüsler gibi UV-C ışık uygulamasıyla inaktive edilebileceğini ve % 90 inaktivasyon sağlanması için 10.6 mJ/cm²'lik enerji dozunun yeterli olacağını belirtmişlerdir. UV-C'nin virüsler üzerinde bilinen bu etkisi yaşanan pandemi sürecinde UV-C ışık kaynaklarının kullanımında artışa neden olmuştur.

Yang ve ark., UV-C'nin uygun dozda uygulandığında solunum maskelerindeki viral ajanları tekrar kullanım için etkili bir şekilde dekontamine ettiğini belirtmişlerdir (Yang ve ark. 2020). UV-C ışık uygulamasının kontakt lenslerin dezenfeksiyonunda da başarılı olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (Lonnen ve ark. 2014; Admoni ve ark. 1994).

En yaygın UV-C kaynağı özellikle 254 nm'de güçlü emisyonu sahip olan düşük basınçlı civa buharı lambalarıdır. Bir diğer UV-C kaynağı ise daha geniş bir spektrumda (200-320 nm) ışık üreten pulsed-xenon lambalarıdır. Bu tür UV-C radyasyonunun mikroorganizmalar ve virüsler üzerinde inaktive edici etkisi olduğu bilinmekle beraber tüm patojenler inaktivasyon için farklı UV-C ışık dozları gerektirmektedirler. UV-C teknolojilerinin bir dezavantajı ise ışık seviyesinin ölçümünün pratik olmayışıdır. Bunun için kalibre edilmiş dijital radyometrik ölçüm cihazları kullanılabilir. Beraber bu cihazlar pahalıdır. Bunun yanı sıra ulaşan UV-C dozunun kabaca tahmin edilmesini sağlayan pahalı olmayan test kartları kullanılabilir. Yüzeğe düşen UV yoğunluğu lamba ile yüzeğe arasındaki mesafenin karesi ile ters orantılıdır. Yani mesafe arttıkça yüzeğe düşen ışık yoğunluğu azaldığından patojenlerin eliminasyonu

da azalır. Bir yüzeye belirli bir sürede düşen ışık dozu Joules/m^2 , mJ/cm^2 , veya $\mu\text{Wattsec/cm}^2$ olarak ifade edilir. Örneğin 1 J/m^2 , 0.1 mJ/cm^2 'ye veya $100 \mu\text{Wattsec/cm}^2$ 'ye eşittir (Boyce ve Donskey 2019).

UV-C'nin inaktivasyon etkinliğini belirleyen diğer bir faktör de yüzeyin özelliğidir. Moore ve ark., farklı medikal aletleri kapalı bir kabinde UV-C'ye maruz bırakmış mikroorganizmalardaki azalmanın yüzey özelliğine göre değiştiğini göstermişlerdir. (Moore ve ark. 2012)

2.1. UV-C Radyasyonunun Dental Materyallerin Yüzey Özelliklerine Etkisi

Ultraviyole radyasyonunun literatürde farklı dental materyaller için yüzey modifikasyonu amacıyla kullanıldığı görülmektedir. Kumasaka ve ark, Ti yüzeyine UV uygulamasının (254-185 nm) Ti-porselen bağlantısını artırdığını göstermişlerdir. Bu etkinin kumlama ile karşılaştırıldığında UV uygulamasında daha küçük olduğu görülen yüzey temas açısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Küçük yüzey temas açısı aynı zamanda ıslanabilirliğin bir göstergesidir. Ti ve porselen arasında en yüksek bağlanma kuvveti ise UV, kumlama ile birlikte uygulandığında gösterilmiştir. (Kumasaka ve ark. 2018).

Han ve ark.'nın (Han ve ark. 2020) fotokimyasal modifikasyon amacıyla zirkonyum üzerine UV-C ışık uygulayarak osteoblastik hücreler kültüre ettikleri çalışmalarında, bu hücrelerin adezyonunun arttığını, su temas açısının azaldığını yani ıslanabilirliğin arttığını

göstermişlerdir. Fakat zirkonyumun renginin değişmesi ise bir dezavantaj oluşturmuştur. UV-B ışık uygulaması ise birçok çalışmada renk stabilitesi açısından yaşlandırma amaçlı kullanılmıştır (Catelan ve ark. 2011). Fakat UV-C'nin dental materyallerin rengi üzerine etkisi konusunda literatürde sadece zirkonya üzerine bir çalışmaya rastlanmıştır (Han ve ark. 2020). Yüzey ıslanabilirliği implant materyallerine dokunun biyolojik cevabı açısından da oldukça önemli bir faktördür. Bir çalışmada UV-C ışık uygulanan titanyum, zirkonyum ve polietereeterketon (PEEK) implantlarda yüzey hidrofilikliğinin değişik oranlarda arttığı gösterilmiştir (Al Qahtania ve ark. 2015). Att ve ark, UV-A ve UV-C uygulaması ile Ti ve Cr-Co alaşımlarının yüzeylerinde fotofonksiyonalizasyon etkisi göstermişlerdir. (Att ve ark. 2019) Protez kliniğinde kullanılan birçok materyal için UV-C ile dezenfeksiyon uygulaması yapılması, gerek maliyet gerekse de etkililik ve uygulanabilirlik açısından uygun gözükmemektedir. Ancak bu uygulamanın farklı materyaller üzerinde neden olabileceği etkileri içeren çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Yamada ve ark. (Yamada ve ark. 2014) UV-C ışık uygulanmış Ti yüzeylerinde yara patojenlerinin bağlanması ve biyofilm oluşmasının azaldığını göstermişlerdir. Bu şekilde implant uygulaması sonrası enfeksiyon riskinin azalacağı öngörülmüştür. Mekanizma olarak da UV-C uygulamasının yüzeyin hidrofilikliğini artırması veya yüzeyden karbon atomlarını elimine ederek bu etkiyi oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Binns ve ark. (Binns ve ark. 2020), 210 mJ/cm² UV-C ışık uygulamasının akrilik rezinde C. albicans biyofilminin inaktivasyonunda % 99.9 etkili olduğunu göstermiştir.

Kimyasal dezenfektanların bazı olumsuz etkilerine karşın UV-C ışık uygulaması protez dezenfeksiyonu için potansiyel olarak uygulanabilir bir yöntem olarak görünmektedir. Literatürde protez kaide materyalinin UV-C ışık ile dezenfeksiyonu konusunda sadece bir çalışmaya rastlanmıştır (Binns ve ark. 2020) ve bu çalışmada 5 dk süreyle UV-C ışık uygulamasının *C. albicans*'ı kimyasal dezenfektana yakın şekilde elimine ettiği gösterilmiştir. Hidrofobik (Vanhaecke ve ark. 1990) ve serbest yüzey enerjisi yüksek (Von Fraunhofer ve ark. 2009) yüzeylerin mikrobiyal bağlanmayı artırdığı gösterilmiştir.

Bireysel protez hijyeninin sağlanmasında, fırçalamanın proteze yapışmış olan mikroorganizmaları uzaklaştırmada sınırlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bunun sebeplerinden birisi de hareketli protez kullanıcılarının genellikle ileri yaşta olması nedeniyle sınırlı el becerisine sahip olmalarıdır (Campos ve ark. 2008). Literatürde UV-C ışık uygulamasının protez kaide materyali (metilmetakrilat) üzerindeki *C. albicans* biyofilminin uzaklaştırılmasında etkililiğini gösteren bir çalışma bulunmaktadır (Binns ve ark. 2020). Bu çalışmada UV-C uygulamasının *C. albicans*'ı polimetilmetakrilat yüzeyinde 5 dk'da 210 mJ/cm^2 enerji ile % 99.9 oranında elimine ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle UV-C'den *C. Albicans*'ın eliminasyonunda da faydalanılabileceği düşünülmektedir. Fakat bunun için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında UV-C uygulamasının diş hekimliğinde dezenfeksiyon ya da materyallerin yüzey özelliklerinin modifikasyonu

açısından umut vadeden farklı uygulamaları olduğu ve konu hakkında ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Admoni MM, Bartolomei A, Qureshi MN, Bottone EJ, Asbell PA. (1994). Disinfection efficacy in an integrated ultraviolet light contact lens care system. *CLAO J*, 20(4):246-248.
- Al Qahtania MSA, Wua Y, Spintzyka S, et al. (2015). UV-A and UV-C light induced hydrophilization of dental implants. *Dent Mater*, 31:e157-e167.
- Att W, Hori N, Iwasa F, Yamada M, et al. (2009). The effect of UV-photofunctionalization on the time-related bioactivity of titanium and chromium-cobalt alloys. *Biomaterials*, 30:4268-4276.
- Bedell K, Buchaklian A H, Perlman S. (2016). Efficacy of an automated multiple emitter whole-room ultraviolet-c disinfection system against coronaviruses MHV and MERS-CoV. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 37:598-599.
- Bell JA, Brockmann MS, Feil P, et al. (1989). The effectiveness of two disinfectants on denture base acrylic resin with an organic load. *J Prosthet Dent*, 61:581-589.
- Binns R, Li W, Wu CD, Campbell S et al. (2020). Effect of ultraviolet radiation on candida albicans biofilm on poly(methylmethacrylate) resin. *J Prosthodont*, 24 doi: 10.1111/jopr.13180.
- Boyce JM, Donskey CJ. (2019). Understanding UV light surface decontamination in hospital rooms:A primer. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1-6.
- Campos MS, Marchini L, Bernardes LA et al. (2008). Biofilm microbial communities of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*, 23:419-424.
- Catelan A, DDS, Briso ALF, Sundfeld RH. (2011). Color stability of sealed composite resin restorative materials after ultraviolet artificial aging and immersion in staining solutions. *J Prosthet Dent* 105:236-241.
- Conner-Kerr TA, Sullivan PK, Gaillard J, Franklin ME, Jones RM. (1998). The effects of ultraviolet radiation on antibiotic-resistant bacteria in vitro. *Ostomy Wound Manage*, 44:50-56.

- Dean SJ, Petty A, Swift S, McGhee JJ, Sharma A, Shah S, Craig JP. (2011). Efficacy and safety assessment of a novel ultraviolet C device for treating corneal bacterial infections. *Clin Experiment Ophthalmol*, 39:156–163.
- FC Da Silva, ET Kimpara, MNG Mancini et al. (2008). Effectiveness of six different disinfectants on removing five microbial species and effects on the topographic characteristics of acrylic resin. *J Prosthodont*, 17:627–633.
- Gurzadyan GG, Gerner H, Schulte-Frohlinde D. (1995). Ultraviolet (193, 216 and 254 nm) photoinactivation of *Escherichia coli* strains with different repair deficiencies. *Radiat Res*, 141:244–251.
- Han A, Ding H, Tsoi JKH et al. (2020). Prolonged UV-C Irradiation is a Double-Edged Sword on the Zirconia Surface. *ACS Omega*, 5:5126–5133.
- Heßling M, Hönes K, Vatter P, Lingenfelder C. (2020). Ultraviolet irradiation doses for coronavirus inactivation—review and analysis of coronavirus photoinactivation studies. *GMS Hyg Infect Control*, May 14;15:Doc08. doi: 10.3205/dgkh000343. eCollection 2020.
- Jagger J. Introduction to Research in Ultraviolet Photobiology. *Photochem Photobiol*. 1968;7:413. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1968.tb08029.x
- Kowalski W. (2009). *Ultraviolet Germicidal Irradiation Handbook*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Kumar NR, Karthik KS, Maller SV. (2010). Infection control in prosthodontics. *J Ind Aca Dent Spec*, 1:22-24.
- Kumasaka T, Ohno A, Hori N, et al. (2018). Influence of ultraviolet irradiation treatment on porcelain bond strength of titanium surfaces. *Dental Materials Journal*, 37(3): 422–428.
- Lindblad M, Tano E, Lindahl C, Huss F. (2020) Ultraviolet-C decontamination of a hospital room: Amount of UV light needed. *Burns*, 46: 842-849.
- Lindblad M, Tano E, Lindahl C, Huss F. Ultraviolet-C decontamination of a hospital room: Amount of UV light needed. *Burns* 2020;46:842-849.
- Lonnen J, Karson S, Putt KS et al. (2014). The efficacy of acanthamoeba cyst kill and effects upon contact lenses of a novel ultraviolet lens disinfection system. *Am J Ophthalmol*, 158:460–468.

- Machado AL, Giampaolo ET, Pavarina AC et al. (2012). Surface roughness of denture base and relined materials after disinfection by immersion in chlorhexidine or microwave irradiation. *Gerodontology*, 29:e375-382.
- Mills D, Harnish D A, Lawrence C et al. (2018). Ultraviolet germicidal irradiation of influenza-contaminated N95 filtering facepiece respirators. *Am J Infect Control*, 46:e49-e55.
- Moore G, Ali S, Cloutman-Green EA, et al. (2012). Use of UV-C radiation to disinfect noncritical patient care items: a laboratory assessment of the nanoclave cabinet. *BMC Infect Dis*, 12:174.
- Naylor W.P. (1992). Infection control in fixed prosthodontics. *Dent Clin North Am*, 36: 809-831.
- Odagiri K, Sawada T, Hori N, Seimiya K, Otsuji T, Hamada N, et al. (2012). Evaluation of denture base resin after disinfection method using reactive oxygen species (ROS). *Dent Mater J*, 31:443-448.
- Perçin D, Esen Ş. (2009). Güncel dezenfektanlar ve dezenfeksiyon uygulamalarındaki sorunlar. *ANKEM Derg*, 23:89-93.
- Su Y, Sun J, Rao S, Cai Y, Yang Y. (2011). Photodynamic antimicrobial activity of hypocrellin A. *J Photochem Photobiol B*, 103:29–34.
- Sullivan PK, Conner-Kerr TA. (2000). A comparative study of the effects of UVC irradiation on select prokaryotic and eukaryotic wound pathogens. *Ostomy Wound Manage*, 46:28–34.
- Thai TP, Houghton PE, Campbell KE, Woodbury MG. (2002). Ultraviolet light C in the treatment of chronic wounds with MRSA: a case study. *Ostomy Wound Manage* 48:52–60.
- Vanhaecke E, Remon JP, Moors M, Raes F, De Rudder D, Van Peteghem A. (1990). Kinetics of *Pseudomonas aeruginosa* adhesion to 304 and 316-L stainless steel: role of cell surface hydrophobicity. *Appl Environ Microbiol*, 56:788-795.
- Von Fraunhofer JA, Loewy ZG. (2009). Factors involved in microbial colonization of oral prostheses. *Gen Dent*, 57:136-143.

- Wallace RL, Ouellette M, Jean J. (2019). Effect of UV-C light or hydrogen peroxide wipes on the inactivation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* spores and norovirus surrogate. *Journal of Applied Microbiology*, 127: 586–597.
- Yamada Y, Yamada M, Ueda T, Sakurai K. (2014). Reduction of biofilm formation on titanium surface with ultraviolet-C pre-irradiation. *Journal of Biomaterials Applications*, 29:161–171.
- Yang H, Hu J, Li P, Zhang C. (2020). Ultraviolet germicidal irradiation for filtering facepiece respirators disinfection to facilitate reuse during COVID-19 pandemic: A review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 4;31:101943.
- Yin R, Dai T, Avci P et al. (2013). Light based anti-infectives: ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond. *Curr Opin Pharmacol*, 13(5) doi:10.1016/j.coph.2013.08.009.

BÖLÜM 7

KURU GÖZ HASTALIĞI TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Özgür EROĞUL¹, Dr. Cengiz Fatih SAY²

Dr. Erim ŞENYURT³, Dr. Hacer ASLAN⁴

Dr. İsmail Mert BAŞ⁵, Dr. Okan PEZEK⁶

Dr. Özge Beyza ALYAVUZ⁷

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.B.D, Türkiye, Dr Öğretim Üyesi, ozgurrogul0342@gmail.com, ORCID ID : 0000-0002-0875-1517.

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi 3.Sınıf Öğrencisi, Türkiye

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi 3.Sınıf Öğrencisi, Türkiye

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi 3.Sınıf Öğrencisi, Türkiye

⁵Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi 3.Sınıf Öğrencisi, Türkiye

⁶Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi 3.Sınıf Öğrencisi, Türkiye

⁷Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi 3.Sınıf Öğrencisi, Türkiye

GİRİŞ

Gözlerimiz; öğrenmemizi, anlamamızı ve çevremizle iletişim kurmamızı sağlayan en önemli duyu organımızdandır. Gözyaşı, gözün üst dış kısmındaki ana bez ile konjonktiva ve kapaklardaki yardımcı bezlerden salgılanır. Gözyaşı göz sağlığı için çok önemlidir. Göz yüzeyinde dağılarak kayganlık, koruma ve berraklık sağlar. Gözyaşı bezlerinden gelen sıvıların üretiminde azalma meydana gelmesi gözyaşı zarının hasarına neden olabilir. (1)

Gözyaşı eksikliği uzun vadede ciddi problemlere neden olabilir. Gözde yeterli seviyede gözyaşı salgısı olmaması gözde yanma, batma hissi ve yabancı cisim hissine neden olur. Gözyaşının vücut tarafından salgılanmaması veya mevcut gözyaşının buharlaşması nedeniyle kuru göz sendromu ortaya çıkabilmektedir. Dünya çapında kuru göz sendromunun yaygınlığı %5 ile %34 arasında değişebilmektedir. Oldukça yaygın olarak görülen bu hastalık herkeste bulgu vermeyebilir. (2,3)

Bilgisayar kullanımının artması, kontakt lens kullanımı, yaşlanma, menopoz, iç ve dış mekân ortamı, sık uçuşlar yapmak, sigara içmek, sistemik hastalıklar, ilaçlar, göz kapağı sorunları kuru göz sendromu ilişkili faktörler arasındadır. Bu faktörler kuru göz riskini arttırabilir. (4)

Kuru göz tanısı konulan kişide ya gözün rahat etmesini sağlayacak miktarda gözyaşı salgısı yoktur ya da yeterli gözyaşı salgısına rağmen gözyaşında kalite bozukluğu söz konusudur. Kuru göz sendromu

gözde rahatsızlık hissine ve görme bulanıklığına yol açabildiği gibi, zamanında tedavi edilmezse kalıcı hasarlara da neden olabilmektedir. Kuru göz sendromu ayrıca LASIK ve katarakt ameliyatı sonuçlarını da etkileyebilir. (3)

Hangi bileşenin etkilendiğine bağlı olarak, farklı kuru göz kategorileri bulunmaktadır. Örneğin, Meibomian bezler yeterli yağ üretmez veya salgılamazlarsa, gözyaşı filmi çok çabuk buharlaşabilir bu da "evaporatif kuru göz" olarak adlandırılır. Yine yeterli sulu sıvının lâkrimal bezler tarafından üretilmemesine de "aköz yetmezlikli kuru göz" denilmektedir. Kuru göz tipinin belirlenmesi doktorunuzun belirtileri hafifletmek için uygulayacağı tedavi yöntemlerini etkileyecektir. (3,4)

Kronik kuru göz rahatsızlığında, etkili tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Yapay gözyaşlarının rutin kullanımı, hayat standartlarımızdaki değişiklikler kuru göz belirtilerini önemli ölçüde azaltabilir. Vücudunuzun daha fazla gözyaşı üretmesine ve salgılamasına yardımcı olmak ve göz tahrişini ve iltihaplanmayı azaltmak için reçeteli göz ilaçlarını ve prosedürleri göz doktorları tarafından önerilebilir. (1)

Kuru Göz Sınıflaması

KGS'nin "aköz yetmezlik (lakrimal bezden azalmış gözyaşı üretimi nedeniyle kuru göz)" ve "hiperevaporatif (lakrimal bezden gözyaşı üretimi normal iken, gözyaşı filminin artan buharlaşması nedeniyle kuru göz)" şeklinde sınıflanması benimsenmiştir. KGS hastalarının

yaklaşık %10’unda tek başına aköz yetmezlik tablosu görülür. En sık olarak meibum bez disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıkan evaporatif tip KGS ve aköz yetmezlik / hiperevaporatif karışık tip KGS ise olguların %80’inden fazlasını kapsamaktadır. Gerçekte her iki mekanizmayla oluşan KGS’de de oküler yüzey inflamasyonu etyopatogenezin temelinde yer almaktadır. Uluslararası Kuru Göz Çalıştay’ının 2007 yılında yayınladığı detaylı kuru göz sınıflaması aşağıdaki tabloda verilmiştir. (5)

KURU GÖZ SENDROMU	
A. Aköz gözyaşı yetmezliği nedeniyle kuru göz	B. Evaporatif nedenlerle kuru göz
<p>1. Sjögren sendromuna bağlı:</p> <p>a. Birincil</p> <p>b. İkincil</p> <ul style="list-style-type: none"> - Romatoid artrit - Sistemik lupus eritematozus - Sistemik sklerozis 	<p>1. İçsel sebeplerle</p> <p>a. Meibum bezi disfonksiyonu</p> <p>b. Göz kapaklarının ve kapak-glob komşuluğunun dinamiğinin bozulması</p> <p>c. Düşük göz kırpması</p> <p>d. Sistemik tedaviler</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13-cis retinoik asit
<p>2. Sjögren sendromu dışı:</p> <p>a. Birincil lakrimal bez yetersizlikleri</p> <p>b. İkincil lakrimal bez yetersizlikleri</p> <p>c. Lakrimal bez kanallarında tıkanıklık</p> <p>d. Refleks hipo-sekresyon</p>	<p>2. Dışsal sebeplerle:</p> <p>a. Oküler yüzey bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"> -Vitamin A yetersizliği -Topikal ilaçlar, koruyucu maddeler <p>b. Kontakt lens kullanımı</p> <p>c. Allerjik konjunktivit</p>

Aköz Yetmezlik (Gözyaşı Yetersizliği):

Sjögren sendromu, lakrimal bezin obstrüktif ve infiltratif hastalıkları, yaşlanma, kornea duyarlılığında azalma (herpes enfeksiyonu, geçirilmiş refraktif cerrahi, diyabetes mellitus gibi) ve bazı ilaçlar gözyaşı yapımında azalmaya yol açar. Aköz yetmezlik ise gözyaşı osmolaritesinde artış ve büyüme faktörlerinde azalma ile sonuçlanır. Gözyaşı ozmolaritesindeki artış gözyaşının fazla buharlaşmasına ve gözyaşı elektrolitlerinden özellikle sodyumun artışına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ozmotik strese maruz kalan oküler yüzey ve

lakrimal bez hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler ve enzimler salgılanmakta ve kronik oküler yüzey inflamasyonuna aracılığı ile kuru göz hastalığına yol açmaktadır. (6)

Hiperevaporatif Nedenler (Aşırı Gözyaşı Buharlaşması):

Gözyaşı üretimi yeterli olmasına rağmen aşırı gözyaşı buharlaşmasına bağlı kuru göz gelişebilir. Aşırı buharlaşma gözyaşının lipid tabakasında ve/veya müsin tabakasındaki patolojilerden kaynaklanabilir. Meibomian bezi disfonksiyonu ve kapak kenarının bakteriyel enfeksiyonları lipazların artmasına ve lipid içeriklerinde değişmelere neden olur. Sonuçta irritan etkiye sahip serbest yağ asitleri miktarı artar, gözyaşı filmi stabilitesi bozulur ve gözün nemli kalma süresi kısalır. (7)

Aköz Yetmezliği Olan ve Hiperevaporatif Kuru Göz Arasında Ayrım Yapma:

Gözyaşı eksikliğinin göstergeleri arasında azalmış gözyaşı menisküsü, LIPCOF'ler ve düşük Schirmer I test sonucu bulunur. Hiperevaporatif kuru gözü olan hastalar genellikle kapak kenarlarında patolojik değişiklikler, obstrüktif meibomius bezi orifisleri ve kalınlaşmış meibomius bezi sekresyonu gösterir. Gözyaşı filminin kırılma süresi azalır. Her iki formda da oküler yüzey hasarı ve yüksek gözyaşı filmi ozmolaritesi meydana gelebilir. (7)

Göz Kuruluğuna Kontakt Lens, Alerji ve Hasta İlişkili Nedenlerin Etkisi

Kontakt Lens ve Kuru Göz: Gelişen teknoloji ile birlikte kontakt lens kullanımı günümüzde oldukça artmıştır. Ancak bu artan kontakt lens kullanımı beraberinde göz kuruluğu ve konfor eksikliğini de getirmiştir. Bu nedenle birçok kişi kontakt lens kullanımı bırakmıştır.

Kontakt lens kullanımı temelde iki mekanizma ile kuru göze yol açar. Bunlardan birincisi gözyaşı stabilitesinin bozulmasıdır. Kontakt lens gözyaşı

buharlaşmasını arttırarak lens-n gözyaşı filminin stabilitesini bozar ve göz kırpma esnasında yeterli lubrikasyon sağlanamaz. İkinci mekanizma ise kornea duyarlılığının azalmasıdır. Böylece gözyaşı üretimi için uyarı azalır ve kısmi bir aköz yetersizliğe yol açar. Her iki mekanizma sonucunda hiperozmolarite gözlenir. Gözyaşı hiperozmolaritesi yüzey epitel hasarı ve kronik inflamasyon ile sonuçlanır.

Kontakt lens kullanımına bağlı göz kuruluğunda birçok faktör rol oynar.

Yaş ve cinsiyet: Kontakt lens kullanımı dışındaki göz kuruluklarına bakıldığında yaş ilerledikçe kuruluk oranı da artıyor ve cinsiyet bazında bakıldığında ise kadınlarda, özellikle menopoz sonrası kadınlarda erkeklere göre göz kuruluğu ihtimali hormonal nedenlerden dolayı daha fazladır. Ancak kontakt lens ilişkili göz kuruluğuna bakıldığında iki cinsiyet arasında eşit oranda göz

kuruluğundan yakınıldığı görülmüştür. Buna neden olarak kontakt lens kullanan erkeklerin kullanmayan erkeklere göre 3 kat daha fazla kuruluktan şikâyet etmeleri gösterilebilir. Kontakt lens ilişkili göz kuruluşunda yaşın etkisini açık olarak ortaya koyan bir çalışma yoktur.

Kırpma davranışı: Yakın okuma ve ekran başında fazla vakit geçirmek de göz kuruluşuna neden olabilir. Bunun sebebi göz kırpma sayısı ve gözü tam kırpamamadır. Kontakt lens kullanımında da yüksek oranda tam göz kırpma olmaması da kontakt lens kullanıma bağlı kuru göze sebep olabilir. Kontakt lensle ilişkili göz kuruluşundan şikâyet eden hastalarda dakika kırpma sayısı arttığı gözlenmiştir.

Çevre ile ilişkili faktörler: Kontakt lens kullananların göz kuruluşunda çevre faktörlerinin etkisi büyüktür. Havadaki nem oranının düşük olması kuru göze sebep olabilir. Yukarıda da belirtildiği gibi neme ilaveten ekran başında da geçirilen süre de kuru göz şikayetlerini arttırır. Pasif sigara içiciliğinde de göz kuruluşuna neden olmaktadır.

Kontakt lens ile ilişkili faktörler: Kontakt lens kullanımına bağlı göz kuruluşunda bir diğer önemli etken tabi ki kontakt lensin kendisidir. Kontakt lensin yüzeyindeki birikintiler, lensin bakımı, kontakt lensi takma süresi ve kullanım şekli bunu etkileyen önemli etkenler.(9)

Göz Kuruluşunda Hasta İlişkili Etkenler: Göz kuruluşu yaş ilerledikçe riski artan bir hastalıktır ve özellikle kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülen bir hastalıktır. Kadınlarda seks hormonlarının kuru göz üzerinde etkisi vardır. Kadınlarda menopoza dönemi sonrası öncesine

göre sıklık artmaktadır. Yaş ilerledikçe gözyaşı üretiminde büyük bir düşüş yaşanmaktadır.

Bilgisayar, televizyon, telefon vb. elektronik cihazlarda geçirilen fazla vakit, uzun süreli yakın okumalar gibi gözü yoran ve göz kırpma hareketlerini bozan aktiviteler de göz kuruluşuna neden olabilir. Bu aktivitelerde geçirilen uzun zamanlar birlikte dakikadaki göz kırpma sayısı değişir ve tam göz kırpma hareketi sekteye uğrar. Bunun sonucunda da göz kuruluşu olabilir.(8)

Kişinin bulunduğu çevre de bir o kadar etkilidir. Havadaki nem miktarı, ortamda sigara içilmesi vb. durumlar göz kuruluşuna neden olabilir.

Kullanılan kontakt lens de birçok nedenden dolayı göz kuruluşuna sebebiyet verebilir.

Göz Kuruluşu ve Alerji: Allerjik konjonktivit ve kuru göz sendromu oküler yüzeyin en sık görülen iki enflamatuvar hastalığıdır. Bu hastalıklar aynı anda veya birbirinden bağımsız olarak bulunabilir ve biri diğerini şiddetlendirebilir. Oküler allerji ve kuru göz sendromunun farklı patojenik mekanizmaları olmasına rağmen, bulgu ve semptomlarının çok benzer olması nedeniyle ayırıcı tanıları güçtür. Her hasta bireysel olarak sübjektif semptomları, klinik bulguları ve sistemik hastalık birlikteliğine göre tedavi edilmelidir. Tedavinin birinci basamağı allerjenlerden kaçınmak ve önleyici tedbirlerdir. Allerjenleri ve enflamatuvar mediyatörleri oküler yüzeyden uzaklaştırmada koruyucu içermeyen gözyaşı damlaları yardımcı olur.

Allerjik konjonktivit tedavisinde; antihistaminikler, mast hücre stabilizörleri, yeni jenerasyon çift etkili antihistaminik ve mast hücre stabilizörleri, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve immünmodülatörleri içeren farklı farmakolojik göz damlaları kullanılır. Topikal kortikosteroidler oküler allerji bulgu ve semptomlarını rahatlatmada oldukça etkilidir. Uzun süreli kullanımda glokom, katarakt ve mikrobiyal enfeksiyon duyarlılığında artma sonucu görme kaybına neden oldukları için, şiddetli allerjik konjonktivitte kısa süreli ve dikkatli takiple kullanılmalıdırlar. Siklosporin gibi tropikal kalsinörin inhibitörleri, şiddetli ve dirençli form allerjik konjonktivitelere hastalarda daha iyi semptom kontrolüyle kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasına olanak sağlarlar. Topikal cyclosporine-A %0.05 US FDA tarafından kuru göz tedavisi için onaylanmıştır. Allerjik konjonktivitli pediyatrik ve erişkin popülasyonda off-label siklosporin-A kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmektedir.(10)

Kuru Göz Hastalığının Tanı Yöntemleri

Kuru göz hastalığı için (KGH) altın standart niteliğinde kullanılan bir yöntem yoktur. Tanı daha çok uygulanan test sonuçlarına ve hastanın belirttiği semptomlara dayanır. Günümüzde kullanılan testler şunlardır:

1. Standart Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED): Hastanın KGH hakkındaki şikayetini değerlendirmek için yapılan günümüzde en geçerli anket.[11]

2. Schirmer's Test: Gözyaşının ne kadar üretildiğinin tespitini yapmak için kullanılır. Kişinin her iki gözünün alt göz kapağından içeriye filtre kâğıdı koyulur ve 5 dakika beklenir. Filtre kağıdında gözyaşının ne kadar ilerlediğine bakılır. Eğer 10 mm ve üzeri ilerleme varsa normal, 5-10 mm arasında KGH vardır, 5 mm altında ise ciddi KGH vardır. Her ne kadar çok kullanılan bir test olsa da hem tek başına yetersizdir hem de bazı durumlarda etkisizdir.[12]

3. Phenol Red Thread (PRT): Gözyaşının fenol kırmızısı emdirilmiş ipte ne kadar emdirildiğine bakılır. KGH'yi ölçme derecesi Schirmer's test kadar etkilidir ve ondan daha rahattır. Çünkü 15 saniye boyunca gözün alt forniksine konulur. Eğer gözyaşının ilerlemesi 10 mm altında ise ciddi KGH, 10-20 mm arasında ise KGH, 20 mm üzerinde ise normaldir.[12]

4. Tear Breakup Time (TBUT): gözyaşının kalıcılık ve buharlaşma derecesini belirlemek için kullanılır. Göze sodyum florasan boya damlatılır, hastaya gözünü kırpmaması söylenir, slit lamp (biomicroscope) altında gözde küçük kuru noktaların oluşma süresi ölçülür. Eğer 10 saniye üzerinde ise normal, 5-10 saniye arasında ise KGH, 5 saniye altında ise ciddi KGH vardır.[13]

5. Ocular Surface Staining: TBUT'a benzer bir yöntemdir fakat burada buharlaşmanın süresi için değil göz üzerinde kuruluştan dolayı zedelenen bölgeleri göstermek için kullanılır. Lizamin yeşili ve göze toksik olmayan florasan boyalar kullanılır.[14]

6. Meibomian Gland Disease (MGD) Examining: KGH için çoğunlukla meibomian bezi muayenesi yapılır. Bunun için meibografi çekilir. Meibografide meibomian bezinin anatomik yapısı incelenir. Bu anatomik yapının derecelendirmesi meiboscale denilen bir ölçüğe göre yapılır ve bu ölçek derece 0, 1, 2, 3, 4 değerlerini içerir. Derece 0 sağlıklı, derece 4 ciddi MGD demektir. [15,16]

7. Point-of-Care Testing: KGH için bir enflamatuar belirteç olarak kullanılabilen MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) seviyeleri ölçülür. Eğer miktar 40 mg/ml ve üzeri olursa anormal durum vardır.[17]

8. Tear Osmolarity: KGH'de gözyaşı osmolaritesi artar. Eğer 308 mOsm/L ve altı ise normal, bu değer daha üzerinde veya her iki gözdeki gözyaşı osmolaritesi arasındaki fark 8 mOsm/L ve üzeri ise anormal durum vardır.[11]

KGH için tek ve kesin bir test geliştirilinceye kadar bunun teşhisi karmaşık ve zorlu olacaktır. Teşhis araçları gelişmekte ve daha önce KGH'yi tanımlayabilse de, doğru, ayırıcı tanı için objektif testler ve hasta tarafından bildirilen semptomların bir kombinasyonu gerekli olmaya devam etmektedir.

KURU GÖZ HASTALIĞI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Günümüzde kuru göz hastalığının tedavisinde kullanılacak altın standart bir tedavi yöntemi yoktur, kesin tedavisi oldukça zordur. Uygulanan tedavi yöntemleri ile kuru göz hastalığına yol açan etkenlerin tespit edilip düzeltilmesi, ortadan kaldırılması, eksilen göz-

yaşını yerine koyulması, gözyaşı üretiminin arttırılması ve semptomların hafifletilmesi amaç edinilir. (18)

Çevresel faktörlerin düzenlenmesi, yaşam şeklinde değişiklikler (yaşam alanı, mesleki faktörler, yeme alışkanlığı) semptomların şiddetini azaltabilir

Kuru göz şikayetiyle gelen bir hastada ilk önce uygulanması daha basit olan medikal tedavi yöntemleri uygulanır. Medikal tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda ise cerrahi yöntemlerle müdahale ve punktal oklüzyon uygulanabilir.

Cerrahi Tedavi:

a) Otojen Konjonktiva Transplantasyonu: Kadavradan, hasta yakınlarından ve kişinin diğer gözünden alınabilir. Kişinin diğer gözünden alınmasına otojen konjonktiva transplantasyonu denir ve en uygun yöntemdir. Fakat çok miktarda mukozaya ihtiyaç duyulduğunda yetersiz kalabilir. Kadavradan veya hasta yakınlarında alındığı durumda ise çok daha fazla miktarda mukoza alınabilir doku rejeksiyonu riski ortaya çıkar (19)

b) Otojen Mukoza Transplantasyonu: Bukkal mukoza nazal mukoza sinüs mukozaları gibi uygun bölgelerden bu amaçla mukozalar alınabilir (19)

c) Amniyotik Membran Transplantasyonu: Amniyon zarının epitelizasyon başlatıcı, ağrıyı azaltıcı ve enflamasyonu inhibe edici etkileri vardır. Kornea yüzeyinin konstrüksiyonunda kullanılır. (20)

d)Kapak Cerrahisi: Kapak aralığını daraltmak amacıyla tarsorafi (göz kapaklarının yaklaştırılması) ve blefarorafi (göz kapaklarının kenarlarını birbirine dikme) gibi cerrahi yöntemler uygulanır. Kaş ve göz kapaklarında düşme, alt göz kapağında içe veya dışa dönme, kirpik batması, göz kapağında yapışıklık gibi durumlarda uygulanır

e) Otolog Submandibular Bez Transplantasyonu: Submandibular bez temporal fossya transplante edilir. Besleyici damalar anastomoz edildikten sonra kanal yardımıyla üst fornixten sekresyon yapar. Gözyaşı artık tükrük ile gözyaşı arası bir durum gösterir. Aşırı sekresyon durumunda transplant küçültülebilir. Cerrahi prosedürün uygulanması zor olduğundan dolayı yaygın bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaz. (21,22,23)

f) Sublingual Bez Transplantasyonu: Dil altında alınmış transplante lakrimal fossya yerleştirilir. Damarsal anastomoz olmadığından dolayı transplante işlevini kaybedebilir. Bezin çalışıp çalışmadığını anlama için gözyaşında amilaza bakılır. (23)

g) Meibomian Bez Sondalanması: Daralmış meibomian bez ağzlarını genişleterek akıtımın kolaylaşması sağlanır. Nadiren de olsa sondalama sırasında girişte zorlanma, duktal veya subkonjunktival kanama gibi komplikasyonlar görülebilir. (24,25)

Punktum Oklüzyonu:

Diğer tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda geçici veya kalıcı oklüzyon yöntemleri kullanılabilir. Genellikle aköz yetmezlik

durumlarında gözyaşının oküler yüzeyde daha uzun tutunması amacıyla drenaj yolunun kapatılması yoluyla uygulanır. (26,27,28)

Geçici Tıkaçlar: Genellikle 1 ila 12 hafta arasında eriyerek kaybolan, kollajen tıkaçlar kullanılır. Eğer bu süreçte fayda görülmüşse daha uzun süreli tıkaçlar kullanılabilir.

Yarı Kalıcı Tıkaçlar: 6 ay ile 3 yıl arasında değişen bir uygulama süresi vardır. Tıkaçlar geçici tıkaçlara göre nispeten daha sert yapıda olan silikondan üretilmektedir. Düşüp kaybolma ve tıkaçı çıkarırken parçalanma gibi riskleri vardır

Kalıcı Tıkaçlar: Geçici tıkaçların faydası görüldükten sonra uygulanabilecek bir yöntemdir. Fakat kanalın tekrar açılma ihtimali çok düşük olduğundan dolayı uygulamak için kesin karar verilmelidir. (29,30)

Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımları

Kuru göz hastalığı (DED), altında yatan birçok sebebe bağlı multifaktoriyel bir hastalık olduğundan tedavide çeşitli ilaçlara ve yöntemlere başvurulmuştur. Birçok kişinin yaşam şeklinin hastalık üzerindeki etkisi araştırılmış (31) ve belli düzenlemelerin hafif vakaların tedavisinde etkili olduğu görülmüşse de altta yatan sebeplerden ötürü bazı tedavi yolları oluşturulmuştur.

Suni gözyaşı damlaları, bu tedavinin birinci basamağını oluşturur (36). Reçetesiz olarak ulaşılabilen bu preparatların kullanımının daha kaliteli bir görüş sağlaması (32,33), yapay gözyaşlarının kullanımını teşvik edici olsa da hastalar tarafından sürekli bir kullanım

gerektirmesi, araştırmacıları daha etkili ilaçların arayışına yönlendirmiştir. Bunların başında ise sistematik etkili kortikosteroidler, bir immunomodölatör ajan olan siklosporin gelir. (34)

Topikal kortikosteroidler, oküler dokunun inflamasyonuna, enflamatuvar mediyatörler üzerindeki inhibitör etkisiyle engelleyerek dokunun salgı işlevinin bozulmasının önüne geçmiştir. Ancak göz ardı edilemeyen yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanıma uygun değildir ve yeni formölasyonları gerektirmiştir. (34,39)

Bir immunomodölatör ajan olan siklosporinA(cycA), gözyaşı üretimini arttırmasıyla teşhisteki testlerde anlamlı bir artışı göstermiş olsa da (35) kalsinörin inhibitörü olan bu ilacın oküler yanma, batma, gözde akıntı hatta baş ağrısı gibi sistematige varan yan etkileri de gözlendiğinden (34); ek olarak DED tedavisinde sınırlamaları da olması sebebiyle, semptomlar üzerinde daha çabuk ve etkili davranan, bunu yaparken de oküler yapıyı koruyan bir başka ilaca gereksinimi doğurmuştur (36). Yine de %0.05'lik oftalmik siklosporin emölsiyonun yerine %0.09'luk oftalmik siklosporin solösyonu etkileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. (35)

Genellikle cyc ile kullanılan lifitegrast ise özellikle MGD (Meibomian Bezi Disfonksiyonu) ve inflamatuvar kuru göz tedavisinde kullanılan 2016 FDA onaylı oldukça etkili bir ilaç olarak popölaritesini korumaktadır. LFA-1'in ICAM-1'e bağlanmasını önleyerek lökosit işlevlerini bloke etmeye yönelik başarılı bir antagonist ilaçtır (36).

CycA'nın sistematik etkilerine kıyasla lifitegrast ICAM-1 taklitçisi olması nedeniyle daha spesifik bir ilaç olarak özellikle inflamatuvar DED' de kullanılmaktadır.

Bunların yanı sıra son yıllarda gözde olan, doğal ürünlerin tedavilerde kullanılması üzerine yapılan araştırmalar da yeni fikirlerin ortaya atılmasında ve daha az kimyasal içeren ve yan etkileri azaltan ilaçların çalışmalarına konu olmasında önemli bir yere sahiptir. DED tedavisinde buna en güzel örneklerden biri; tekrar bir koruyucu kullanmaksızın trehaloz ve keten tohumu yağı içeren, nano emülsiyon gözyaşı formasyonunun (OM3) uygulamaya konması üzerine yapılmış ve sonraki çalışmalara da bir kaynak olmuştur. (37)

İnflamasyon üzerinde etkili olan proteazların konu olduğu bir çalışmada bir serin proteaz inhibitörü olan UAMC-00050 bileşiğinin hayvanlar üzerinde denenmesi gözyaşı hacminde olumlu bir eğilimi göstermiştir. Bu bileşiğin buharlaşmalı kuru göz gibi bir başka sendromda da değerlendirilmesi gerekli görülmüştür. (38)

Bu geleneksel tedavilerin yanı sıra, gözyaşlarını taklit etmesi faktörüyle göze çarpan bir yöntem olan otolog serum göz damlaları (AS) ikinci basamak tedavide oldukça popüler bir kullanıma sahiptir (41). Kişinin kendi serumundan elde edilen bu damlalar elde edilmesindeki zorluklar, serum ortamının üremeye uygunluğundan kaynaklı kontaminasyon riskleri, depolama sorunları, laboratuvar koşulları gibi daha birçok sebeple geliştirilmesi gereken bir yöntem olsa da özellikle geleneksel tedaviye dirençli kuru göz hastalarında ve şiddetli kuru göz hastalığında kullanımı düşünülmektedir (40).

Tüm bu farmakolojik yöntemlerin yanı sıra kullanımda olan diğer bir yöntem de, sıvının gözden dışarı akmasını önleyen punctal plugs denilen tıkaçlardır. Bunlar gözyaşı kanallarına takılan, geçici veya yarı kalıcı olarak üretilen parçalardır. Kullanan birçok hastada rahatlama geri dönüşü alınmış olsa da hassas bir organ olan göz için rahatsız edici bir uygulama olması ve tahriş, enfeksiyon, aşırı sulanma gibi bazı yan etkiler içermesiyle doktor kontrolünde kullanılması gereken bir yöntemdir. (42)

Son olarak teknolojinin tıptaki yansımaları neticesinde özellikle buharlaşmaya bağlı kuru göz hastalığının en temel sebebi olan MGD üzerinde IPL (yoğun atılımlı ışık) tedavisi denenmektedir. Ancak yan etkilerinin ve uzun dönemde sonuçlarının saptanmasından önce kullanımda dikkatli olmanın ve hastaya mutlaka bilgilendirmenin önemine dikkat çekilmiştir (44). Bundan sonraki çalışmalarda yeni bir IPL (yoğun atılımlı ışık) olan Thermaeye Plus'ın güvenilirliği ve etkinliği test edilmiş ve oldukça başarılı sonuçlar da elde edilmiştir. (43)

KAYNAKÇA

- Asbell P. (2018)Point of Care Tests in Dry Eye Disease, 10 January.
- Atay, E, Dağtekin, G., Akbulut Zencirci, et al. (2019). Büro Çalışanlarında Kuru Göz Sendromu ve Yaşam Kalitesi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Örneği. OSMANGAZİ Journal of Medicine, 42(5), 510–516.
- Aydın Akova Y. ve Açıkalın B.(2016). Kadınlarda Kuru Göz. MN Oftalmoloji;23(Suppl 1):60-63
- Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR.(2001). Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrom J Ophthalmol ;131:30-6.
- Bayhan, H. A., Aslan Bayhan, S., & Can, I. I. (2014). Kuru Göz hastalarında suni gözyaşı damla kullanımının korneanın yüksek sıralı aberasyonlarına etkisi. Turk Oftalmoloji Dergisi, 44(2), 119–122.
- Burcu A. ve Nurözler Tabakcı B.(2016). Allerjik Kuru Göz. MN Oftalmoloji ;23(Suppl 1):72-82
- Burgess PI, Koay P, Clark P. (2008). Smart Plug versus silicone punctal plug therapy for dry eye: A prospective randomized trial. Cornea;27:391-4.
- Cote, S., Zhang, A. C., Ahmadzai, et al.(2020). Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(3).
- Dalton M.(2019). Diagnostic Tools Can Put Causes of Dry Eye Disease in Focus, Ophtalmology Times, July 16.
- Dibajina P, Mohammadina M, Moghadasin M, Aghazade Amiri M.(2012). Tear Film Break-up Time in Bipolar Disorder.
- Downie, L. E., Hom, M. M., Berdy, et al.(2020). An artificial tear containing flaxseed oil for treating dry eye disease: A randomized controlled trial. Ocular Surface, 18(1), 148–157.
- Geerling G, Honnicke K, Schröder C, Framme C, Sieg P, Lauer I, et al.(2000). Quality of salivary tears following autologous submandibular gland

- transplantation for severe dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* ; 238:45-52.
- Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H.(1998). Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology*; 105:327-35.
- Godin MR, Gupta PL,(2017). Lifitegrast ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease: design, development, and place in therapy, *Clin Ophthalmol*.
- Horwath-Winter J, Thaci A, Gruber A, Boldin I.(2007). Longterm retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. *Am J Ophthalmol*;144:441-4.
- John Hopkins Sjörgen's Center, Ocular Surface Staining.
- Joossen, C., Baán, A., Moreno-Cinos, C., et al.(2020). A novel serine protease inhibitor as potential treatment for dry eye syndrome and ocular inflammation. *Scientific Reports*, 10(1), 1–14.
- Khalil MB, Latkany RA, Speaker MG, Yu G.(2007). Effect of punctal plugs in patients with low refractive errors considering refractive surgery. *J Refract Surg*;23:467-71.
- Kierstan Boyd, James M. Huffman, MD,(2020). *American Academy Of Ophthalmology, Punctual Plugs, January 30.*
- Kimberly F Farrand, Moshe Fridman, İpek Özer Stillman, Debra A Schaumberg,(2017). Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older, *Am J Ophthalmol*.
- Ma X, Lu Y.(2016). Efficacy of Intraductal Meibomian Gland Probing on Tear Function in Patients With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*, Mar 9. Epub ahead of print.
- Maskin SL.(2010). Intraductal meibomian gland prob in relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*;29:1145-52.
- Messmer, E. M. (2015). The Pathophysiology, Diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 71-82.

- Pan, Q., Angelina, A., Marrone, M., et al. (2017). Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Periman, L. M., Perez, V. L., Saban, D. R., et al. (2020). The Immunological Basis of Dry Eye Disease and Current Topical Treatment Options. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 36(3), 137–146.
- Polat, N., Aydin, E. Y., & Tuncer, I. (2014). Optik aberasyonlar ve wavefront. *Turk Oftalmoloji Dergisi*, 44(4), 306–311.
- Polat, O. (2016). Gözyaşı Sistemi Hastalıkları. *Derman Medical Publishing*, 40-53.
- Pult H, Nichols J J.(2012). A Review of Meibogrfay, April.
- RJ Buckley,(2018).Assessment and management of dry eye disease, *Eye (Lond)*.
- Rolando M, Vagge A.(2014). MGD Diagnosis and Treatment, 01 June.
- Sangwan V, Burman S, Tejwani S.(2007). Amniotic membrane transplantation: A review of current indications in the management of ophthalmic disorders. *Indian J Ophthalmol*;55:251-60.
- Semba, C. P., & Gadek, T. R. (2016). Development of lifitegrast: A novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*, 10, 1083–1094.
- Sheppard, J. D., Toyos, M. M., Kempen, J. H., et al.(2014). Difluprednate 0.05% versus prednisolone acetate 1% for endogenous anterior uveitis: A phase III, multicenter, randomized study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(5), 2993–3002.
- Shtein, R. M., Shen, J. F., Kuo, et al.(2020). Autologous Serum-Based Eye Drops for Treatment of Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 127(1), 128–133.
- Sieg P, Geerling G, Kosmehl H, Lauer I, Warnecke K,(2000). Domarus HV. Microvascular submandibular gland transfer for severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Plast Reconstr Surg*; 106:554-62.
- Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G et al,(2010). An objective approach to dry eye disease severity, *Inv Ophthalmol Vis Sci*.

- ŞEVİK, Ö., & EVREN, Ö. (2020). Efficacy of Cyclosporine A 0.05% in the Treatment of Patients with Dry Eye Syndrome. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(3), 65–72.
- Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, et al.(2002). The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. Cornea;21:135-9.
- Tsubota K.(2004). Ocular surface treatment before last in situ keratomileusis in patients with severe dry eye. J Refract Surg;20:270-5.
- Uçakhan Gündüz Ö. ve Baş Z.(2016). Kontakt Lens Kullanımı ile İlişkili Kuru Göz. MN Oftalmoloji;23(Suppl 1):83-90
- Utine, C. A. (2016). Kuru Göz Oluşum Mekanizması ve Sınıflandırılması. MN Oftalmoloji, 1-8.
- Vashisht S, Singh S.(2011). Evaluation of Phenol Red Thread Test Versus Schirmer Test in Dry Eyes: A Comparative Study.
- Vergés, C., Salgado-Borges, J., & Ribot, F. M. de. (2020). Prospective evaluation of a new intense pulsed light, thermaeye plus, in the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. Journal of Optometry.
- Wenkel H, Rummelt V, Nauman GOH.(2000). Long term results after autologous nasal mucosal transplantation in severe mucus deficiency syndromes. Br J Ophthalmol; 84:279-84.



ISBN: 978-625-7562-63-8