

**SAĞLIKTA  
GÜNCEL GELİŞMELER IŞIĞINDA  
TEMEL ve KLİNİK YAKLAŞIMLAR-II**

**Editörler**

**Dr.Özge GÜLMEZ**

**Dr.Buruç ERKAN**

**Dr.Emir Kaan İZCİ**



**E K İ N**

Basım Yayın Dağıtım

**2022**

© 2022 Ekin Yayınevi

Tüm hakları mahfuzdur. Bu kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 Sayılı Yasa'nın hükümlerine göre, kitabı yayınlayan yayınevinin izni olmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemi ile çoğaltılamaz, özetlenemez, yayınlanamaz, depolanamaz.

**Sertifika No: 48743**

**ISBN: 978-625-8024-78-4**

**Sayfa Düzeni / Kapak Tasarımı: Aslı AYRANCI**

**Baskı ve Cilt:**

Sonçağ Yayıncılık

Matbaacılık Reklam

San Tic. Ltd. Şti.

İstanbul Cad. İstanbul Çarşısı

48/48 İskitler-Ankara

Tel.: (0312) 341 36 67

Sertifika No: 47865

**Baskı Tarihi: Şubat 2022**

**EKİN Basım Yayın Dağıtım**

Şehreküstü Mah. Cumhuriyet Cad.

Durak Sk. No: 2 Osmangazi / BURSA

Tel .: (0.224) 220 16 72 - 223 04 37

Fax.: (0.224) 223 41 12

e-mail: info@ekinyayinevi.com

www.ekinkitap.com

## ÖNSÖZ

Kişilerin fiziksel, mental, duygusal ve sosyal açıdan iyi olmaları hali olarak tanımlanan sağlık gerek bireysel gerekse toplumsal refahın sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Şöyle ki bireylerin kendilerini sağlık açısından nasıl hissettikleri onların topluma nasıl dahil olacaklarını etkilemekte diğer bir ifade ile bireylerin sağlık durumu toplumsal yapıyı şekillendirmektedir. Bu durumun bir sonucu olarak sağlık devletler tarafından her zaman öncü sorumlulukların alındığı bir sektör olarak ele alınmış, güncel gelişmeler ışığında sağlık hizmetlerinin sürekli bir şekilde geliştirilebilmesi hedeflenmiştir.

Sağlık hizmetlerinin genel amacı sosyal açıdan topluma fayda sağlamaktır. Bu nedenle sağlık hizmetlerinin güncellenmesi ekonomik bir faydadan öte bu hizmetlerden yararlanan kişilerin iyi olabilmelerine yöneliktir. Diğer bir ifade ile sağlık hizmetlerinin güncel bir yapıda sağlanması bireylerin anayasal hakları arasında yer alan “sağlıklı ve dengeli bir çevrede yaşama” haklarına en iyi koşullarda ulaştırılabilmeleri gayretidir. Bu gayretin sunulmasında rol sahibi olan pekçok paydaş yer almakla birlikte sağlık hizmetlerinin sunum şeklini belirleyen ve doğrudan bireylerle etkileşim halinde olan hekimler bu anlamda öne çıkan bir role ve beraberinde kritik sorumluluklara sahiptir.

Hekimlerin sağlık hizmetleri ile ilgili öncelikli olarak tedavi edici rolleri akla gelmekle birlikte koruyucu sağlık hizmetleri adına da yürütmekte oldukları pek çok uygulama yer almaktadır. Bu uygulamaların her ikisinin de istenilen nitelikte yürütülebilmesi için sağlık hizmetlerinin sadece ilgili alanyazında gerçekleşen yeniliklere değil günlük hayatın pek çok alanında yer alan gelişmelere de uyum sağlayarak yürütülmesi gereklidir. Hızla değişen ve gelişen teknoloji sağlık hizmetleri için de pek çok güncel gelişmenin ortaya çıkmasına ivme kazandırmaktadır. Bu gelişmeler ışığında sağlık hizmetlerinin farklı dallarında her geçen gün yeni tanı ve tedavi teknikleri kullanılmaya başlanmakta, tedavi sonrası uygulamalar ile koruyucu sağlık hizmeti süreçleri için de farklı imkanlar ortaya çıkmaktadır.

Bu kitapta adı geçen güncel sağlık hizmetleri ve beraberinde klinik yaklaşımları ile sağlık hizmetlerinin sunumuna ilişkin yenilikçi ve farklı bakış açılarının kazandırılması hedeflenmiştir. Aynı isimli ilk kitapta multidisipliner bir içerik kapsamında sağlık bilimleri alanında pek çok öncü çalışmanın bir araya getirilmesi sağlanmıştır. Bu kitapla benzer şekilde farklı uzmanlık alanlarından özgün konu başlıkları ile sağlık çalışanlarına rehber olunabilmesi, alan yazında yer alan mevcut bilgi birikimine katkı sağlanabilmesi ve elbette ki sağlıklı olma

hakkına sahip her birey için günlük hayatlarına dahil edebilecekleri yararlı ve pratik öneriler sunulabilmesi beklenmiştir.

Ülkemizde ve dünyada yürütülen sağlık hizmetlerine ışık tutabilmesi dileğiyle.

Dr.Özge Gülmez

Dr.Buruç Erkan

Dr.Emir Kaan İzci

## **İÇİNDEKİLER**

<b>HERBAL EKONOMİ</b> .....	1
<i>Dr. Özge Gülmez</i>	
<b>DOKTOR EKONOMİSİ</b> .....	17
<i>Dr. Özge Gülmez</i>	
<b>İLAÇ EKONOMİSİ</b> .....	41
<i>Dr. Özge Gülmez</i>	
<b>THREAD LIFT, DERMAL FILLER OR BOTH</b> .....	59
<i>Dr. Omer Buhsem</i> <i>Dr. Ahmet Kirazoglu</i>	
<b>ANEVRİZMAL SUBARAKNOİD KANAMA (ASAK) VE SEREBRAL VAZOSPASM (SV)</b> .....	73
<i>Dr. Buruç Erkan</i> <i>Dr. Serdar Onur Aydın</i>	
<b>SERVİKAL ORTEZLERİN KLİNİK UYGULAMALARI</b> .....	95
<i>Op.Dr.Emir Kaan İzci</i>	
<b>ENDOSKOPİK LOMBER DİSKEKTOMİ : ENDİKASYONLAR VE KOMPLİKASYONLAR</b> .....	101
<i>Op.Dr.Emir Kaan İzci</i>	
<b>HER YÖNÜ İLE KADIN SAĞLIĞINDA HPV</b> .....	107
<i>Op. Dr. Ezgi Özdemir</i>	
<b>LIPID-BASED FORMULATIONS</b> .....	133
<b>Mazen Al Mohaya</b> <i>Dr. Burcu Mesut</i>	

**SPONDİLODİSKİT ..... 163**

*Dr. Barış Çöllüoğlu*

*Dr. Raziye Handan Nurhat*

**GÜNCEL LİTERATÜR IŞIĞINDA ÇOCUKLARDA FEBRİL KONVÜLSİYONA  
YAKLAŞIM..... 181**

*Dr. Öğretim Üyesi Emrah Çiğrı*

**DENTAL İMPLANTLARDA HEMEN YÜKLEME (IMMEDIATE LOADING)..... 197**

*Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer Aslan*

**ZİGOMATİK İMPLANTLAR.....215**

*Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer Aslan*

**GERİATRİK POPÜLASYONDA İNTİHAR DAVRANIŞI VE DELİRYUMUN  
PSİKİYATRİK ACİL OLARAK TANINMASI VE YÖNETİMİ .....231**

*Dr. Kerim Uğur*

**KRANİYOSİNOSTOZ.....253**

*Dr. Fırat Demir*

**BOYUN AĞRILI HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM.....275**

*Dr. Özkan Yükselmiş*

**GERGİN OMURİLİK SENDROMU.....293**

*Dr. Fikret Başkan*

**PROBİYOTİK LAKTİK ASİT BAKTERİLERİ VE NÖROKİMYASALLAR .....307**

*Dr. Öğr. Üyesi Çisem Bulut Albayrak*

# HERBAL EKONOMİ

*Dr. Özge Gülmez<sup>1</sup>*

## ÖZET

Binlerce yıl önce bitkilerin tedavi edici gücünü keşfeden insanoğlu, sağlıklı yaşayabilmek ve hastalıkları tedavi edebilmek için bitkilerden yararlanmaya çalışmıştır. Tıbbi bitkilerin global ve ulusal pazarı süratle büyüyerek önemli bir gelir kaynağı oluşturmaktadır. Bunun sonucunda bitkisel ilaçların kalite ve güvenilirlik sorunu sağlık otoriteleri ve halk için önemli bir konu haline gelmiştir. Türkiye sahip olduğu bitki türlerinin zenginliği bakımından dünyada önemli bir konuma sahiptir. Türkiye’de yaklaşık 500 kadar bitki türünden halk hekimliği veya geleneksel tıp uygulamaları kapsamında faydalanılmaktadır. Ancak ticareti yapılanların sayısı 350 kadar olup, bunlardan 140’nın dış satımı da yapılmaktadır. Çok uzun yılların tecrübesi sonucunda günümüze kadar süregelen tecrübeleri içeren halk hekimliğinde çok önemli mihenk taşlarından birisi de aktarlardır. Anadolu insanı, toplumsal değer yargılarının yanı sıra, sağlık hizmetlerine ulaşmanın zor ve pahalı olması nedeniyle doğrudan aktarlardan aldıkları bitkisel drogları koruyucu ya da tedavi edici amaçlarla kullanmıştır.

**Anahtar Kelimeler: Tıbbi Bitkiler, Aktarlık, Bitki Ticareti**

---

<sup>1</sup> Adli Tıp Uzmanı Doktor Özge Gülmez-Uşak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi-Adli Tıp Kliniği-Orcid No:0000-0002-1462-0871

## HERBAL ECONOMY

### ABSTRACT

Thousands of years ago having discovered healing property of plants, mankind started to use plants in order to stay healthy and cure diseases. The market for medicinal plants has very rapid grow rate and done of the significant income of the countries. Consequently safety and quality of medical plants become a big issue for the ordinary people as well as the health authorities. Overall in Turkey there are approximately 500 species which are used in the scope of traditional healing methods and folk medicine. However only approximately 350 of this plant species are traded, and only 140 of them are exported. With many years of experience one of the benchmark of traditional medicine still present today is the herbalists. Anatolian people, alongside with their cultural values, also they use herbal drugs due to difficulty in accessing healthy care.

**Key words: Medicinal Plants, herbalist's trade, herbal commerce.**



## GİRİŞ

Sağlık kavramı tüm dünyayı etkileyen ve yakından ilgilendiren bir kavramdır. Birey ve toplum için göz ardı edilemeyen, doğumdan ölüme kadar her anı etkileyen yaşamsal bir ihtiyaçtır. Bireyin sağlığını ilgilendiren her hangi bir gereksinim ortaya çıktığı anda karşılanması gerekmektedir.

Tüm dünyada "bitkisel ilaçlar" giderek artmakta ve popülerite kazanmaktadır. Alternatif tıp yöntemleri arasında sınıflandırılan "bitkisel ilaçlar" ve modern tedavi, tedavi kavramı içerisinde birbirine tamamen zıt kutuplar olarak sunulmakla beraber, insan sağlığı söz konusu olduğunda bir bütünün ayrılmaz parçaları olarak kabul edilmelidir. "Alternatif" kavramı, sözlükte "bir şeyin yerine, seçenek" anlamındadır. Bilimsel gelişmeler ışığında, günümüzde bitkilerin önemli tedavi potansiyeli bulunduğu ortaya konulmuştur. Dolayısıyla bitkisel ilaçlar da modern tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır Ayrıca hekim ve eczacı tarafından allopatik tedavi ile birlikte insanlığın yararına kullanılması arzu edilen bir amaç olmalıdır (Yeşilada, 2002).

Günümüzde sıklıkla kullanılan ilaçların zararlı yan etkilerinin ortaya çıkmasıyla alternatif tedavi yöntemleri olarak adlandırılan tıbbi ve aromatik bitkilerle tedavinin önemi oldukça artmıştır ve bu uygulamalar modern tıp tarafından dikkatle takip edilir hale gelmiştir (Metin vd.,2012).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1980 yılında tıbbi bitkileri “bir veya birden fazla organıyla tedavi edici veya hastalıkları önleyici olabilen veya herhangi bir kimyasal-farmasötik sentezin öncüsü olabilen bitki çeşitleridir” şeklinde tanımlayarak, bitkisel ürünlerin tedavide kullanılabileceklerini kabul etmiştir ( Başaran, 2012 ).

Geçmişten bu yana sağlık alanında yaşanan gelişmeler dinamik bir biçimde devam etmektedir. Tıp alanındaki önemli gelişmelere rağmen, insanlar zaman zaman şifayı doğada aramış ve yüzyıllardır edindikleri deneyimler neticesinde tıbbi bitkilerin kullanımına hiç ara vermemişlerdir. Özellikle sentetik ve kimyasal içerikli ilaçların, yan etkilerinin ortaya çıkışı tıbbi bitki kullanımını arttırmıştır. Tıbbi bitkiler baharat, ilaç sanayi ,meşrubat, parfüm, sabun, şekerleme,kozmetik, diş macunu,çiklet, şifalı ve dinlendirici çay imalatı, esans, aroma, vb. gibi birçok alanda kullanılmaktadır. İnsanların tıbbi bitkilere bu denli yönelişi, dünyada büyük bir pazar yaratmıştır. Bazı ülkeler tıbbi bitkilerin ticaretinden hiç de azımsanmayacak gelirler elde etmektedirler (Bayramoğlu vd., 2009).

## 1. Bazı temel kavramlar

Herbalizm, bitki ve bitki özlerinin kullanımına dayalı modern tıp dışında kalan bir geleneksel tedavi yöntemidir. Tüm bitkilerin hastalıkların tedavisine yönelik olarak araştırılması ve hastalara uygulanabilir hale getirilmesi bilimidir (<http://mucizevibitkiler.blogcu.com/herbalism-nedir/3698047>).

İlk medeniyetlerden günümüze hemen her toplumda var olan, bitkiler üzerinde araştırma yapan, çeşitli fermentasyonlar uygulayarak bitkilerden elde ettiği karışımları insan veya hayvanların tedavisinde kullanan kişilere de herbalist denir. Bu kelimenin Türkçe karşılığı Aktar'dır (<http://www.shgm.saglik.gov.tr>).

Bitkisel Drog: Tıbbi bir bitkinin tedavi amacıyla kullanılan kısımları (yaprak, çiçek, kök, kabuk, meyve, toprak üstü kısımlar), bu kısımlarından hazırlanan özütler (sulu veya alkollü) veya bu kısımların bir işleme tabi tutulmasıyla kazanılan (uçucu yağlar, sabit yağlar, reçineler, balzamlar vb.) ürünlerdir. (Ersöz,2012)

WHO tarafından 1991 yılında Cenevre toplantısında yapılan tarife göre bitkisel ilaç; bitkisel drog veya karışımlarını olduğu gibi veya değişik preparatları halinde etkili kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş, tıbbi ürünler veya karışımlardır. Bitkisel ilaçlarda da, konvansiyonel ilaçlarda aranan kalite, güvenilirlik ve etkinlik şartlarının bulunması istenir. Bitkisel ilaç ve bitkilerle tedavi ile ilgili terimler de bu alandaki gelişmelere bağlı olarak hızlı bir değişime uğramıştır. Değişik araştırmacılar tarafından fitofarmaka, fitomedisin, fitofarmasötik gibi terimler kullanılsa da “bitkisel ilaç” terimi Türkçe’de en çok kabul gören ve kullanılan terimdir. Bitkisel ilaç kullanılarak yapılan tedaviye ise “bitkilerle tedavi” (fitoterapi) kelimesinin yanında “fitofarmakoterapi” adı da verilmektedir (Gürün,2004:124).

Fitoterapi ve Bitkisel Ürünler “Fito-” terimi bitkiyi simgeleyen bir ön ektir; “terapi” terimi de tedavi demektir. Dolayısıyla “Fitoterapi” terimi kısaca “bitkilerle yapılan tedavi” olarak tanımlanmaktadır. (Ersöz, 2012)

## 2. Bitkisel Tedavinin Tarihsel Gelişimi

Tarih boyunca insanlar ellerindeki kısıtlı imkanlarla çeşitli hastalıklara çözüm bulmaya çalışmışlardır. Bu çözüm arayışlarının başlangıcını araştırırsak karşımıza, çeşitli arkeolojik kazılar ışığında, günümüzden binlerce yıl öncesinde yaşamış olan insanların tıbbi ve aromatik bitkileri kullanmış olduğu ortaya çıkacaktır (Hacıoğlu, 2014).

Kuzey Irak'ta Sanidar Mağarası'nda 1957-1961 yılları arasında yapılan kazılarda bulunan Neandertal insan kalıntıları yanında mezarda bulunanlar, bitki-insan ilişkisinin başlangıcına ait ilk veri olarak kabul edilir. 60 bin yıl önceden günümüze gelen ve bir şamana ait olduğu düşünülen bu mezarda, ciwanperçemi, kanarya otu, mor sümbül, gül hatmi, peygamber çiçeği ve efedra gibi bitki türlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Ölülerini gömmeye başlayan bir toplumda, ölen kişinin tekrar yaşama döndüğünde kullanacağı düşüncesiyle mezara konulduğu tahmin edilen bu bitkilerin, yenenler ve şifalı olanlar diye ayrılmaya başlandığının da bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Çünkü bu bitki türleri günümüzde de özellikle tıbbi bitki olarak hala önemlidir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Bitkilerin tedavideki kullanımı insanlıkla birlikte başlar. İnsanoğlu ilk çağlarda hastalıkları iyileştirebilmek için doğaya, hayvanlara ve çokça da bitkilere yönelmiş; deneme ve yanılma bazen gerçekten etkili bitkilerden yararlanılmış bazen de yanılıya düşmüştür. M.Ö. 4000 yıllarından kalma yazıtlar, Sümerlerin haşhaş bitkisini üretip, Afyon elde ettiklerini kanıtlamaktadır. Dioscorides, *Materia Medica* adlı yapıtında 600 kadar tıbbi bitkiden söz eder ki bazıları günümüzde hala etkinliğini korumaktadır. Kimyasal ilaçların hiç bilinmediği o günlerde, sözü edilen bitkilerin farmakolojik amaçlarla doğru biçimde kullanılması ilginçtir. 19. yüzyıla kadar tedavinin tek yöntemi, bitkiler ve bunlardan hazırlanan karışımlar olmuştur. Bitki kimyası önem kazanmış, bitkilerden saf maddeler izole edilmeye başlanmıştır. 1816'da Morfin, 1820'de Kinin, 1868'de Digitoksin saf elde edilmişlerdir. Böylece tedavide yeni yöntemler bu dönemle başlamıştır (Atasü ve Yenen,1982).

20. yüzyılda tıbbi ve aromatik bitkilerin üretim ve kullanımındaki gelişmeler incelendiğinde, yüzyılın başlarında teknolojinin getirdiği yenilikler, sosyal ve politik değişimler, bitkilerin ilaç olarak kullanımının hızla azalmasına neden olmuştur. 1930'lu yıllarda sulfa ilaçlarının ve 1940'lı yıllarda organik kimyasalların sentezi, tıbbi bitkilere ilave olarak sentetik ilaçların üretimini teşvik etmiştir. 20. yüzyılın başlarında listelenen ilaçların %40'ından fazlası bitkisel kökenli olmasına rağmen 1970'li yılların ortasında bu oran %5' ten aşağıya düşmüştür. Özellikle 1990'lı yıllardan sonra, tıbbi ve aromatik bitkilerin yeni kullanım alanlarının bulunması, doğal ürünlere olan talebin artması; bu bitkilerin kullanım hacmini her geçen gün arttırmaktadır. Günümüzde tıbbi bitkiler piyasasının yıllık yaklaşık 60 milyar dolarlık bir rakama sahip olduğu tahmin edilmektedir (Bayram vd.,2009).

Organik üretilmiş bitkiler ve droglara olan ilgi ve talep her geçen gün artmaktadır. Halen tıbbi ve aromatik bitki pazarlarında, organik gıdalara olan

taleple eşleşen organik ürünlere bir yönelme olmaktadır. Bu durum tıbbi ve aromatik bitkisel ürün kullanıcılarının mevcut temelinin organik gıdaları satın alanlarla aynı olduğunu ortaya koymaktadır. Tıbbi ve aromatik bitki kombinasyonları ve herbal içeceklerin satışları, yakın gelecekte tıbbi ve aromatik ürünler satışında anahtar pazar kavramı olarak kalması beklenen gençliğin canlılığını ve gücünü, diriliğin umudunu, sadeliği ve sürdürülebilirliğini sunarak geçmiş beş yılda pazar kazanımlarını yükseltmiştir. 2005 yılında tıbbi ve aromatik bitkileri veya bitki ekstraktlarını da içeren gıda dışı organik ürünlerin satışları 1/3 oranında artmıştır (Bayram vd.,2009).

Asırlardır bitkisel ilaçların varlığından tedavi edici etkilerinden bahseden Ender Saraç özellikle tüm dünyada ki yadsınamayacak bitkisel ilaç tüketimindeki artışı; birkaç nedene bağlamaktadır. Birincisi; yüksek dozda, uzun süre kimyasal ilaç kullanımının bazı sakıncalarının olabileceğinin ortaya çıkmasıdır. İkincisi, insanların kimyasal ilaçları artık tercih etmiyor olmaları ve alternatif aramaya başlamaları, üçüncüsü ise, bu konuda doğanın üstünlüğünün keşfedilmesidir. Örneğin zerdeçalın içindeki kurkumin maddesinin karaciğer hastalıklarındaki etkisi, kansere ve Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etkisi, antiinflamatuar etkisi üzerine; zencefilin kan sulandırıcı, kolesterol düşürücü, öksürük kesici etkisi üzerine araştırmalar yapılıyor. Bitkilerin faydasının bilimsel olarak ortaya konması da bitkisel ürünlere karşı ilginin artmasını sağlıyor. Geleneksel Çin tıbbi, Ayurveda, akupunktur, fitoterapi, aromaterapi gibi geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının yaygınlaşması da bu ilginin artmasına etki ediyor ( Saraç, 2014).

Son 20 yılda dünyada bitkisel ürünlerin kullanımında büyük bir eğilim ve artış olmuştur. Bunun nedenleri arasında, bu ürünlerin bitki veya hayvan hücreleri tarafından sentezlenmesi yani doğal yapıya sahip olması, globalleşme, ürünlere ulaşımın kolaylaşması, ürün şekilleri ve kullanım kolaylığı yanında sentetik ilaçlarda görülen beklenmeyen etkiler sayılabilir. (Coşkun ve Göker, 2012).

### 3. Aktarın Tanımı

Kendi işletmesinde şifalı bitkiler ve baharatların satışını yapma bilgi ve becerisine sahip olan kişiye aktar denir. Aktarlar; işletmenin genel çalışma prensipleri doğrultusunda, araç, gereç ve ekipmanları etkin bir şekilde kullanarak, işçi sağlığı, iş güvenliği ve çevre koruma düzenlemelerine ve mesleğin verimlilik ve kalite gereklerine uygun olarak; ürünleri tedarik etmek, şifalı bitkiler hakkında müşterilerin sorduğu soruları cevaplamak, bitkilerin kullanımları hakkında müşterilere bilgi vermek, satılan bütün drogların Türkçe ve Latince isim

listesini bulundurmak, satılan drogların üzerine hangi bitkiye ait olduğunu Türkçe ve Latince olarak yazmak, satılan inorganik, organik madde, bitki ve drogları kapalı muhafazalı kaplarda muhafaza etmek, müşterilere ürünlerin kullanım şekli hakkında bilgi vermek, ürünlerin hijyenik şartlarda ve ortamda korunmasını sağlamak, eksilen biten ürünleri tedarik etmek, mesleği alanındaki gelişmeleri takip etmek ve uygulamak vb. görev ve işlemleri yerine getirir. (<http://www.ismeslektanismani.com/aktar-nedir-ne-is-yapar-nasil-olunur/>) .

#### 4. Türkiye'deki Aktarların Yeri

Geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılan doğal ilaçların en önemli kaynağı bitkilerdir. 18. yüzyılda Carolus Linnaeus (1707-1778) tarafından yaklaşık 8 bin kadar bitki türü sistematik olarak sınıflandırılmış, bu sınıflandırma sadece doğa bilimcilerinin değil, örneğin farmasötik kimyacıların da işini çok kolaylaştırmıştır. Tıbbi değeri iyi bilinen bir bitki türünün taşıdığı biyoaktif maddelerin, bu türle akraba olan diğer bitki türlerinde de bulunması güçlü bir olasılık olarak kabul görmüş, bu şekilde bitkisel ilaç olarak kullanılabilir bitki çeşitliliği hızla artış göstermiştir (<http://www.apelasyon.com/Yazi/23-tibbi-aromatik-bitkiler>).

Aktarlar günümüzde çoğalarak artış göstermektedirler. Aktar, baharatçı ve benzeri dükkanlarda çoğunlukla bitkisel madde satılmakta, bu bitkisel maddeler eczacılık mesleği ile ilgisi olmayan kişiler tarafından (Aktar, baharatçı, v.b.) değişik hastalıklara karşı tavsiye edilmektedir. Bitkisel ilaçların kullanılabilmesi için bitkinin etken maddesinin, etki tarzının, yan etkilerinin, gerekli dozunun ve başka bitkilerle etkileşiminin olup olmadığının bilinmesi gerekli ve bu bitkilerin toplanma zamanı, kurutma ve saklama koşulları, saflığı, hazırlanış şekilleri iyi bilinmesi gerekmektedir. Bitkisel ilaçların kullanılmasındaki dezavantajları arasında başta eğitim durumu olmak üzere tıbbi olanakların yetersizliği, yoksulluk, örf ve adet, yaş, cinsiyet gibi birçok nedeni vardır. “doğalsa zararsızdır” şeklinde bir düşünce çok yaylıştır. Bu dükkanlar da kendilerine hekim gibi gösteren kişiler hiçbir tıbbi bilgisi bulunmamasına karşın, bitkisel tedaviden medet uman hastaları muayene etmekte, teşhis koymakta ve bazı bitkisel karışımlarla tedaviye çalışmaktadırlar. Bu tip dükkanlarda satılan ve ilaç niteliğinde olan bitkiler, hijyen şartları dışında satılmakta, tarım ilaçları, böcek öldürücü ilaçlar, ve benzeri zehirli olan maddelerle beraber bulundurulmaktadır. Gerek bitkisel ilaçların hijyenik koşullar dışında satılması, gerekse bu halk ilaçlarının bilgisiz kişilerce tavsiyesi, sonradan telafisi mümkün olmayan durumlara neden olabilmektedir (Açıkgöz vd., 2012).

## 5. Türkiye’de ki Tıbbi Bitkiler

Türkiye Florası’ na “Flora of Turkey and The East Aegean Islands” göre, Türkiye 174 familyaya ait 1251 cins ve 12.000’den fazla tür ile oldukça zengin bir floraya sahiptir. Bu türlerin 234’ü yabancı kaynaklı ve kültür bitkisidir. Geriye kalan diğer türler ise yurdumuzda doğal yayılış gösteren bitkilerdir. Tüm Avrupa kıtasının yaklaşık 12.000 kadar bitki türüne sahip olduğu düşünüldüğünde yurdumuzun bitki örtüsü bakımından nedenli zengin olduğu görülmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Bugün dünyada kullanılan bitki sayısı Dünya Sağlık Örgütü’ne göre 20.000’e yakındır. Bunlardan 4.000 drog yaygın bir şekilde kullanılırken halen dünyada 2.000, Batı Avrupa’da ise 500 kadar tıbbi bitkinin ticareti yapılmaktadır. Türkiye bitki örtüsü, belirlenen 10.000’in üzerinde bitki çeşidi ile Avrupa’nın tamamının sahip olduğu bitki sayısına yakın olup, büyük bir çeşitlilik göstermektedir. Bitki örtümüzün 1/3’ünü aromatik bitkiler oluşturmakta olup, 3.000 kadar bitki de sadece Türkiye’de yetişmektedir. Aktarlarda satılan bitki sayısı 300 civarında olup 70-100 kadar bitkinin ihracatı yapılmaktadır. Son yıllarda tıbbi bitkilere olan talebin artması, tıbbi bitkilerin tarımını gündeme getirmiş ve bu bitkileri kültüre alma çalışmaları başlatılmış ve bazılarında da önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ülkemizde tıbbi olarak kullanılan bitkilerin sayısı 500 civarında olup, neredeyse tamamı doğal olarak yetişmektedir. Bunlardan çok az bir kısmı kültüre alınmıştır. Son yıllarda tıbbi bitkilere olan talebin artması, tıbbi bitkilerin ticaretini gündeme getirmiş ve bu bitkileri kültüre alma çalışmaları başlatılmış ve bazılarında da önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Tıbbi bitkilerdeki etkili maddelerin sentetik yolla elde edilenlere nazaran etkisinin çok yönlü olması, tıbbi ve aromatik bitkilerin ilaç sanayi yanında, gıda ve meşrubat, parfüm ve kozmetik endüstrisi gibi pek çok alanlarda kullanılması tüketimini hızlandırmış, buna bağlı olarak ta üretim zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır (Öztürk vd., 2012).

**Çizelge:1 Bitkisel Üretim İstatistikleri**

Ürün Adı	Toplu Meyveliklerin Alanı (dekar)	Üretim (ton)	Ağaç Başına Ortalama Verim (kg)	Toplam Ağaç Sayısı
Kırmızı Biber Baharatlık-İşlenmemiş)	112.887	204.131	1808	112.887
Anason	138.118	9.050	66	138.118
Kimyon	270.247	16.897	63	270.247
Rezene	15.512	1.461	94	15.512
Kişniş	150	11	73	150
Çörekotu	4.681	425	91	4.681
Kekik	104.863	12.992	124	104.863
Süpürge Otu	15.035	2.078	138	15.035
Kapari (Gebere Otu)	15	0		0

**Kaynak:** Türkiye İstatistik Kurumu,2015, Türkiye'deki Baharat Bitkileri Üretim İstatistiklerinden yararlanılmıştır.

Türkiye'de tıbbi ve aromatik bitkiler, genel olarak doğadan toplama yöntemiyle tedarik edilir. Türkiye İstatistik Kurumuna göre belirlenen bazı bitkilerin üretim durumları yayımlanmıştır. (Çizelge1 ).

Tıbbi ve aromatik bitkilerin belli bir kısmının tarımı yapılmaktadır. Bazıları ise doğadan toplanılmaktadır. Ülkemizde kimyon, anason, kekik, çemen, haşhaş, rezene, nane ve kişnişin tarımı yapılmaktadır. Defne, mahlep, ıhlamur çiçeği, adaçayı, biberiye, meyan kökü ve ardıç kabuklarının ise doğadan toplanılmaktadır. Doğadan toplanan ve tarımı yapılan tıbbi ve aromatik bitkilerin iç ve dış pazarda ticareti yapılmaktadır ( Çatıkkaş, 2014). TUIK'ten alınan bu tabloda Türkiye'de üretimi yapılan en yaygın bitkiler gösterilmiştir. Baharatlık kırmızı biber, anason, kimyon, rezene, kişniş, çörekotu, kekik, süpürge otu, kapari en yaygın bitkilerdendir. En fazla verim alınan bitki türü 204.131 ton ile baharatlık kırmızı biber, ardından 16. 897 ile kimyon gelmektedir.

## 6. Türkiye'de Tıbbi Bitki Ticaretinin Durumu

Türkiye'de tıbbi ve aromatik bitkiler sektörünü geliştirmek amacıyla, özellikle 1980 sonrası bir taraftan Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Üniversiteler ve Belediyeler bünyesinde araştırma merkezleri kurulurken diğer taraftan da konu ile ilgili bilimsel çalışmalarda sektördeki gelişmeye paralel olarak artış olmuştur. Bu kapsamda farklı bölgelerde bulunan tıbbi ve aromatik bitkiler , halk arasında tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanım şekilleri ve tıbbi ve aromatik bitki piyasası ve ticareti ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ( Çelik,2014 ).

Türkiye dünya genelinde yaklaşık 100 ülkeye tıbbi ve aromatik bitki dış satımını gerçekleştirmektedir. Türkiye dış satımının önemli bir kısmını Kuzey Amerika, Avrupa Birliği, Latin Amerika, Uzak Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerine yapmaktadır. Bu ülkelerden ABD, Almanya, Vietnam, Hollanda, Polonya, Brezilya, Kanada, İtalya, Belçika, Yunanistan, Fransa ve Japonya listenin başında yer almaktadırlar ( Yücer ve Altıntaş, 2012 ).

Türkiye'nin ihraç ettiği önemli tıbbi ilaç ve baharat bitkileri kekik, defne yaprağı, kimyon, anason, rezene tohumu, ardiç kabuğu, mahlep, çemen, biberiye, meyan kökü, nane, sumak, adaçayı ve ıhlamur çiçeğidir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

2000 yılında 62 bin ton tıbbi ve aromatik bitki ihracatına karşılık 44 bin ton ithalat yapılırken, değer olarak da 91 milyon \$'lık ihracata karşılık 48 milyon \$'lık ithalat yapılmıştır. 2000 yılında tıbbi ve aromatik bitkilerde ihracatın ithalatı karşılama oranı %189'dur. 2011 yılında 68 bin ton ihracata karşılık 148 bin ton ithalat yapılmış, değer olarak da 186 milyon \$'lık ihracata karşılık 277 milyon \$'lık ithalat yapılmıştır. 2011 yılında tıbbi ve aromatik bitkilerde ihracatın ithalatı karşılama oranı %67'dir. İhracatın ithalatı karşılama oranınının 2011 yılında düşmesinin nedeni ithalat miktarının artmasından kaynaklanmaktadır. Son yıllarda tıbbi ve aromatik bitki ithalatı oldukça artmıştır. Türkiye tıbbi ve aromatik bitkiler yönünden dünyanın en önemli ülkelerinden birisi olmasına rağmen, ihracat miktar ve değerini istenilen düzeylerde artıramamıştır.

2013 yılında yapılan araştırmaya göre Türkiye; tıbbi-aromatik bitki ticaretinde net ihracatçı konumundadır. 2013 yılında 53 milyon dolar tıbbi-aromatik bitki ithalatı, 171 milyon dolar ihracat gerçekleşmiştir. Böylece 118 milyon dolar net dış ticaret fazlası sağlanmıştır.

Türkiye İstatistik Kurumu'ndan elde edilen bilgiler doğrultusunda, Çizelge 2'de 2014 yılında ekilen miktara göre bitkisel üretim istatistikleri verilmiştir.



**Çizelge 2: Ekilen Miktarla Göre Bitkisel Üretim İstatistikleri**

Ürün Adı	Yıl	Ekilen alan(dekar)	Hasat Edilen alan(dekar)	Üretim (ton)	Verim(kg/da)
Acıbakla	2014	3.767	3.767	411	109
Adaçayı	2014	130	130	19	146
Elit (Şekerpancarı Tohumu)	2014	9.726	9.726	1.394	143
Fiğ (Adi) (Dane)	2014	407.791	407.621	46.568	114
Fiğ (Diğer) (Dane)	2014	33.339	33.189	5.786	174
Fiğ (Macar) (Dane)	2014	112.050	111.550	13.608	122
Gül (Yağlık)	2014	28.359	27.977	10.831	387
Haşhaş (Kapsül)	2014	266.212	266.212	16.223	61
Isırgan Otu	2014	3	3	0	140
Korunga (Tohum)	2014	670	670	47	70
Lavanta	2014	2.189	2.039	297	146
Oğulotu(Melissa)	2014	505	505	238	471
Şerbetçiotu	2014	3.530	3.530	1.832	519
Yonca(Tohum)	2014	14.895	14.895	1.003	67

**Kaynak:** Türkiye İstatistik Kurumu,2015

Türkiye, tıbbi ve aromatik bitkiler bakımından dünyanın en zengin ülkelerinden birisidir. Türkiye florasında doğal olarak yetişen yaklaşık 12,000 kadar bitki taksonundan 3,750 tanesi endemiktir.

Türkiye’de yaklaşık 500 kadar bitki türünden halk hekimliği veya geleneksel tıp uygulamaları kapsamında faydalanılmaktadır. Ancak ticareti yapılanların sayısı 350 kadar olup, bunlardan 140’nın dış satımı da yapılmaktadır. Adaçayı, ardıç, biberiye, çöven, defne, ıhlamur, ısırgan otu, kantaron, karabaşotu, kuşburnu, mahlep, meyan kökü, mersin, oğul otu, papatya, salep, sumak, tarhun ve yabancı kekik ile bazı soğanlı, yumrulu ve rizumlu bitkiler doğadan toplanan önemli bitkilerdir. Kültürü yapılarak üretilen tıbbi ve aromatik bitkiler ise kekik başta olmak üzere adaçayı, thyme, nane, rezene, papatya, biberiye, anason, dereotu, ekinezya, fesleğen, kimyon, hardal, haşhaş, kapari, keten, kırmızıbiber, kişniş, lavanta, safran, susam, ve yağ gülüdür. Türkiye’nin tıbbi ve aromatik bitkiler ihracatından yılda yaklaşık 100 milyon dolar gelir sağlamaktadır. Ülkemizin ihraç ettiği en önemli tıbbi, aromatik ve baharat bitkileri; adaçayı, anason, biberiye, çemen, çörek otu, çöven, dağçayı, defne, ıhlamur, kapari, kekik, kırmızıbiber, kimyon, kişniş, mahlep, meyan kökü, nane, oğul otu, rezene, sumak ve bazı soğanlı ve yumrulu bitkilerdir. Bu ürünler arasında kekik, defne yaprağı, anason, kimyon ve rezene yaklaşık %90 pay almaktadır ( Çizelge 1). Türkiye, tıbbi ve aromatik bitkileri sadece ham drog olarak değil, morfin, gül yağı, kekik yağı, defne yağı, adaçayı yağı, ıtır çiçeği yağı, sığla yağı, kimyon yağı, anason yağı, lavanta yağı, limon yağı, portakal yağı,

mersin yağı, biberiye yağı, reçine, terebentin, oleoresin, sığla, sakız, zambak olarak onların ekstre ve ekstraktlarını da ihraç etmektedir. Dünyada tıbbi ve aromatik bitki dış satımı yıllık 20 milyar dolar civarındadır. Türkiye'den ihracat edilen bazı tıbbi ve aromatik bitkiler arasında kekik (10 bin ton), defne (5 bin ton), anason (3 bin ton), kimyon (3 bin ton), rezene (2 bin ton), adaçayı (2 bin ton), kırmızı biber (bin ton), sumak (bin ton) ve biberiye (0.5 bin ton) ilk sırada yer almaktadır. Türkiye, dünyada özellikle kekik, defne, adaçayı, kimyon ve anason ihracatında çok önemli bir yere sahiptir. 100'den fazla ülkeye tıbbi, aromatik, keyf ve baharat bitkileri ihracatı yapan Türkiye'nin en önemli iki pazarı ABD, Rusya, Japonya, Çin ve başta Almanya olmak üzere AB ülkeleridir. Sadece Almanya pazarında alınıp satılan tıbbi ve aromatik bitki sayısı 1,500'ün üzerindedir. Türkiye'nin yıllık ithalatı ise yaklaşık 10 milyon dolar olup, en fazla adaçayı, biberiye, çörekotu, çöven, ekinezya, harnup, ıhlamur, kahve, kakule, karabiber, karanfil, kimyon, kişniş, muskat, rezene, sumak, vanilya, yenibahar, zencefil ve zerdeçal ithal edilmektedir (<http://www.apelasyon.com/Yazi/23-tibbi-aromatik-bitkiler>).

## 7. Dünya'da Tıbbi Bitki Ticaretinin Durumu

FAO (Food and Agriculture Organization) tarafından 1970'li yıllarda yapılan araştırmalara dayanılarak dünyada 21,000 kadar tıbbi bitki olduğu rapor edilmekle birlikte, 2000'li yıllarda yapılan araştırmalara göre dünyada yayılış gösteren mevcut 422,000 kadar çiçekli bitki türünden yaklaşık %17'sine teka-bül eden 72,000 kadarının tıbbi olarak yetiştiği görülmektedir. Bunlardan da yaklaşık 5,000 tanesinin dünya ticaretinde dış alımı ve dış satımı yapılan ürünler olduğu kaydedilmektedir. Ancak dünya genelinde tıbbi ve aromatik bitkilerin %1'den daha azının ekonomik anlamda kültürü yapılmaktadır. Örneğin 2,000 kadar tıbbi ve aromatik bitkinin pazarlandığı Avrupa'da kültürü yapılanların sayısı en fazla 150'dir. Çok köklü bir tıbbi ve aromatik bitki üreticisi olan Macaristan'da dahi bu sayı 40 kadardır. Dünya pazarlarına sunulan tıbbi ve aromatik bitki droglarının neredeyse %99'dan daha fazlası doğadan yabani olarak toplanmaktadır. İşte bu nedenle, yoğun ve kontrolsüz toplamalar sonucu tıbbi bitki türleri arasında %20'den fazlasının geleceği tehlike altında olduğu bildirilmektedir. Özellikle tek yıllıklarda meyve ve tohum gibi toprak üstü organları, çok yıllıklarda ise kök, yumru, soğan ve rizom gibi toprak altı organları toplanan bitkiler kendilerini çoğaltamadıklarından popülasyon yoğunlukları hızla azalış göstermektedir (<http://www.apelasyon.com/Yazi/23-tibbi-aromatik-bitkiler>).

Geçtiğimiz on yıl içinde dünyada geleneksel tıbbın kullanımına karşı bir ilgi oluşmuş, Çin’de geleneksel tıbbın, tüm sağlık hizmetlerinin yaklaşık %40’ını oluşturduğu, Şili’de nüfusun %71’inin ve Kolombiya’da nüfusun %40’ının benzer hekimlik yöntemlerini kullandığı bildirilmiştir. Hindistan’da kırsal alandaki nüfusun %65’i, temel sağlık hizmetleri ihtiyaçlarını karşılamak için geleneksel tıp yöntemlerini kullanmaktadır. Dünya Sağlık Organizasyonu’nun 91 ülkenin bitki türlerine ve tıbbi bitkileri üzerine yapılmış olan bazı yayınlara dayanarak hazırladığı bir araştırmaya göre de tedavi amacıyla kullanılan tıbbi bitkilerin toplam miktarı 20.000 civarındadır. Dünyada ticareti yapılan tıbbi ve kokulu bitkilerin % 50’si gıda, %25’i kozmetik ve % 25’i de ilaç sanayinde kullanılmaktadır. Dünya bitkisel drog ticaretinin 10-13 milyar dolar seviyelerinde gerçekleşmekte olduğu tahmin edilmekle birlikte, ülkemiz maalesef zengin bitki çeşitliliğine rağmen bu pazardan yaklaşık 5-60 milyon dolarlık bir pay almaktadır. Bu durum aynı zamanda tıbbi ve aromatik bitkileri çoğunlukla işlemeden ham olarak ihraç etmemizden kaynaklanmaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Ticarette yer alan tıbbi ve aromatik bitki sayısının çok fazla ve bunlardan elde edilen etken madde miktarının çok çeşitli olması nedeniyle, ticaret istatistiklerinde tek bir gruplama söz konusu olamamaktadır. Tıbbi ve aromatik bitkilerin Dünya ticaret hacmi ve değeri konusunda en sağlıklı ve güvenilir veriler Cenevre’deki Uluslararası Ticaret Merkezi (UN Comtrade) bilgi bankasından elde dlebilmektedir. Dünya bitkisel drog ticareti son beş yılda ortalama 16,8 milyar dolar ihracat ve 18,6 milyar dolar ithalat olarak gerçekleşmiştir. Dünyada tıbbi ve aromatik bitki dış alımını yapan ülkeler içerisinde ABD, İngiltere, Almanya, Fransa, Hollanda, Çin ve Hindistan gibi ülkeler aynı zamanda birçok bitkinin de dış satımını yapan ülkeler arasında yer almaktadır. Diğer taraftan gelişmiş ülkelerde değişen sağlık anlayışı, yemeklerde tuz ve yağın azaltılması sonucunda yemeklere tat katması açısından bu grup bitkilerin kullanımını da artırmıştır (Çakal, 2013).

## Sonuç

Bitkilerin tedavide kullanımları insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Binlerce yıl önce insan, bitkilerin tedavi edici gücünü tanımış ve sağlıklı yaşayabilmek için ondan yararlanmıştır. İnsanlık tarihi boyunca birçok hastalık (şeker hastalığı, sarılık, nefes darlığı, soğuk algınlığı, romatizma vb.) bitkiler kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmış ve çalışılmaktadır. Ülkemiz çok zengin bitki çeşitliliğine ev sahipliği yapmakta ve bu çeşitlilik içinde önemli bir yeri olan tıbbi ve aromatik bitkiler yüzyıllardır Anadolu halk hekimliğinde yaygın olarak kullanıl-

maktadır. Çok uzun yılların tecrübesi sonucunda günümüze kadar süregelen ampirik uygulamaları içeren halk hekimliğinde çok önemli mihenk taşlarından birisi de aktarlardır. Anadolu insanı, toplumsal değer yargılarının yanı sıra, sağlık hizmetlerine ulaşmanın zor ve pahalı olması nedeniyle doğrudan aktarlardan aldıkları bitkisel drogları koruyucu ya da tedavi edici amaçlarla kullanmıştır (Açıkgöz vd.,2012).

Dünya nüfusunun %80'i yaklaşık 4 milyar insan hastalıklarının tedavisinde bitkilerden yararlanmaktadır (WHO). Bugün modern tıpta kullanılan pek çok ilacın hammaddesi de bitkilerdir. Günümüzde sağlık problemlerinin artması ve geleneksel drogların daha az zararlı olması nedeni ile tercih edilmesi insanları bitkilerle tedaviye yönlendirmiştir. Özellikle 1990'lı yıllardan sonra, tıbbi ve aromatik bitkilerin yeni kullanım alanlarının bulunması, doğal ürünlere olan talebin artması bu bitkilerin kullanım hacmini yaygınlaştırmaktadır ( Kadioğlu ve Kadioğlu, 2014).

Dünyada ve Türkiye'de bitkisel kaynaklı ilaçlarla tedaviye yönelim, tıbbi aromatik bitkilere üretici ve tüketicilerin sürekli artan ilgisi, endemik olma avantajı elde edilen mamul madde ürünlerinin çeşitliliği, yan sanayisinin gelişme potansiyeline sahip olması, çok çeşitli alanlarda kullanılabilme olanağı (peyzaj, parfüm, ilaç, aromaterapi), tür çeşitliliğinin fazla olması gibi oldukça önemli avantajları vardır. Ülkemiz çok zengin doğasına rağmen, hala işlenmemiş bitki ihracatçısı pozisyonundadır. Bitkisel ilaç sanayinin gelişmemesi, tıbbi ve aromatik bitkilerin üretim olanaklarını kısıtlamıştır. Bununla birlikte çok değerli olan bazı tıbbi bitkilerin doğadan toplanarak düşük değerlere yurt dışına satılması neticesinde ülkemiz florası üzerinde oluşan baskı; bazı türlerin azalmasına neden olmuş, nesli tehlike altında olan türler için sökülme ve toplama kotaları ile toplama yasakları getirilmiştir (Kuzgun ve Tuğrul Ay, 2014).

## Referanslar

- Açıkgöz, M. A., Batı, E., & Demirkol, G. (2012). Bitkisel Tedavi, Halk Hekimliği ve Aktarlar. *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu*, (s. 459-460). Tokat.
- Anonim. (2016, 04 16). *Apelasyon*. Tıbbi Aromatik Bitkiler - Sağlık: <http://www.apelasyon.com/Yazi/23-tibbi-aromatik-bitkiler> adresinden alınmıştır
- Anonim. (16, 05 2016). *İş Meslek Danışmanı*. <http://www.ismeslekdanismani.com/aktar-nedir-ne-is-yapar-nasil-olunur/> adresinden alınmıştır
- Anonim. (20, 05 2016). *Mucizevi Bitkiler, Sağlık*. <http://mucizevibitkiler.blogcu.com/herbalism-nedir/3698047> adresinden alınmıştır
- Atasü, E., & Yenen, M. (1982). *Bitkisel Droğların Günümüzde Tedavi Amacıyla Doğrudan Kullanılması*. T.C. Anadolu Üniversitesi. Eskişehir: Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 30.
- Başaran, A. A. (2012). Ülkemizdeki Bitkisel İlaçlar ve Ürünlerde Yasal Durum. *Türk Eczacılar Birliği Yayını / Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi* (27-28), 22.
- Bayram, E., Kırıcı, S., Tansı, S., Yılmaz, G., Arabacı, O., Kızıl, S., et al. (tarih yok). [www.zmo.org.tr/resimler/ekler/09e9d4bcc8157c0\\_ek.pdf](http://www.zmo.org.tr/resimler/ekler/09e9d4bcc8157c0_ek.pdf), 1.
- Bayramoğlu, M. M., Toksoy, D., & Şen, G. (2009). Türkiye'de Tıbbi Bitki Ticareti. *II. Ormanlıkta Sosyo - Ekonomik Sorunlar Kongresi*, 90.
- Coşkun, M., & Göker, H. (2012). Bitkisel Ürünlerde Analizin Önemi. *Türk Eczacılar Birliği Yayını / Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi* (27-28), 29-30.
- Çakal, M. A. (2013). *TRA1 Bölgesi Tıbbi Aromatik Bitkiler Sektörü Stratejisi*. KUDAKA Araştırma ve Planlama Birimi.
- Çatıkkaş, E. (2014). Ülkemizde En Çok İthalat ve İhracatı Yapılan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. *2.Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu* (s. 697). Yalova: TC. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı.
- Çelik, Y. (2014). Konya İlinde Tıbbi ve Aromatik Bitki Satışı Yapan Aktarların Sosyo-Ekonomik Yapıları Üzerine Bir Araştırma. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 1 (3), 369-372.
- Ersöz, T. (2012). Bitkisel İlaçlar ve Gıda Takviyeleri ile İlgili Genel Yaklaşım ve Sorunlar. *Türk Eczacılar Birliği Yayını / Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 9-10.
- Faydaoğlu, E., & Sürücüoğlu, M. S. (2011). Geçmisten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 53-55.
- Gürün, M. S. (2004). Bitkisel Tıp. *ANKEM Dergisi*, 2 (18), 124.
- Hacıaloğlu, A. (2014). Tıbbi ve Aromatik Özellikli Bitkilerin Peyzaj Düzenlemelerinde Kullanımı. *2.Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu* (s. 258). Yalova: TC. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı.

- Kadioğlu, S., & Kadioğlu, B. (2014). Halk İlacı Olarak Kullanılan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler (Erzurum). 2. *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu* (s. 575). Yalova: TC Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı.
- Kuzgun, M., & Ay, S. T. (2014). Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. M. C. KAYA, A. Z. SANCAK, A. DEMİR, & Z. ÇİÇEKGİL içinde, *Tarımsal Araştırmalardan Bakış* (s. 31). Ankara.
- Metin, İ., Güngör, H., & Çolak, Ö. F. (2012). Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin İhracatı ve İthalatı. *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu*, (s. 326). Tokat.
- Öztürk, M., Temel, M., Tınmaz, A. B., & Kil, L. (2012). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Dış Ticaretimizdeki Yeri. *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu*, (s. 34). Tokat.
- Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2016, 04 16). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı: <http://www.shgm.saglik.gov.tr/belge/1-16077/daire-baskanligi-gorevleri.html> adresinden alınmıştır
- Saraç, E. (2014). Bitkiler, Binlerce Yıldır İnsanın Hizmetinde. *Aktarlar Demeği Dergisi* (1), 8-10.
- TUİK. (2016, 19 05). *Türkiye İstatistik Kurumu*. Bitkisel Üretim İstatistikleri: <http://www.tuik.gov.tr/> adresinden alınmıştır
- Yeşilada, E. (2002). Hekim, Alternatif Tedavi ve Modern Tıp. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* , 223.
- Yücer, A., & Altıntaş, A. (2012). Türkiye'nin Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Politikaları. *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu*, (s. 290-291). Tokat.

# DOKTOR EKONOMİSİ

*Dr. Özge Gülmez<sup>1</sup>*

## 1. Doktorluk Mesleğinin Kökenleri ve Tarihsel Gelişimi

İnsanlığın var oluşundan itibaren yaşamı sürdürmek ve daha iyi hale getirebilmek için sürekli yeni şeyler keşfedilmiş ve farklı olgular ile ilgilenilmiştir. Süreç ilerledikçe insanoğlunun bilgi birikimi artmış, bilgi birikiminin artışına paralel olarak da farklı meslek dalları ortaya çıkmıştır. Ortaya çıkan meslek dallarının herkes tarafından yapılamayacağı anlaşılınca meslek içi uzmanlaşma yani profesyonelleşme süreci ortaya çıkmıştır (Kuzgun, 2000). Uzmanlaşma için mesleki eğitim süreci önem kazanmış, mesleki eğitim sürecinin zorluğu, süresi ve insanlığa sunmuş olduğu hizmete bağlı olarak da mesleğe bir değer atfedilmiştir. Dolayısı ile bireyler, edindikleri meslek gruplarına göre bir statü sahibi olmuşlardır. İlk olarak tıp, hukuk, eğitim ve mühendislik gibi alanlardaki meslekler ön plana çıkmış olup ekonomik kapasitedeki değişikliklere bağlı olarak meslek sayılarında büyük değişimler meydana gelmiştir. Meslek kavramının birden çok tanımlaması mevcuttur. Genel olarak meslek kavramı; kişilerde belirli bir seviyede beceri, teorik bilgi, eğitim ve diploma gerektiren niteliği açısından toplumdan topluma fark yaratabilen ancak yüksek statü, prestij ve gelir elde edilen iş kolu olarak tanımlanmaktadır (Demir ve Acar, 2002).

İnsan bilimi olarak adlandırılan tıp mesleği, diğer meslek dallarına göre daha çarpıcı bir görüntü arz etmektedir. Çünkü tıp mesleği; bilim, sanat ve ahlak kavramlarının bir sentezi olarak karşımıza çıkan diğer bilim dallarına nazaran daha geniş ve karmaşık yapıya sahip olan bir bilim dalıdır (Bayat, 2010). Üniversitelerin tıp fakültelerinden mezun olan hekimlerin başarısındaki en önemli husus bu sentez içerisinde yetiştirilmeleridir. Tıp eğitim programı içerisinde mesleğin bilim yönü, hasta başı uygulamada usta çırak ilişkisi temelinde sanat yönü ve aile ile eğitimcilerin örnek alınması ile ahlaki yönü öğrencilere öğretilmektedir. Öğrencilerin şahsi gayretleri, mesleğin fikri yönünün geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bilimden ziyade bilimleşmiş bir sanatı ve teknik bir disiplini ifade eden tıp, aynı zamanda fendir. Bu nedenle hekim

---

<sup>1</sup> Adli Tıp Uzmanı Doktor Özge Gülmez-Uşak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi-Adli Tıp Kliniği-Orcid No:0000-0002-1462-0871

yalnızca bir meslek mensubu değil, geniş kültürü ile bir sanatkâr olmalıdır. Tıp doktoru için bilgi anlamına gelen Hâkim/Hekim kavramının kullanımı bu sebeptendir.

Hekim kavramının etimolojik kökeni incelendiğinde Arapça kökenli olduğu görülmektedir (Nişayan, 2014). Hâkim kelimesinden hafifletilerek türetilen ve 'tabib, tıp' kavramlarının kökenine sahip olan hekim kelimesi; bir işin ehli olma, bir işte ustalık gösterme, işi iyi bilme ve bilgili olma anlamına gelmektedir. Bu açıdan hastası ile ilgilenen, teşhis ve tedavisini gerçekleştiren eğitimli kişilere 'tabib' denmektedir (Yakit, 2010). Osmanlıca karşılığı 'Hakim' olan ve sözlükte 'iş ve emirleri yerine getiren hikmetli ve yanlışsız olan' şeklinde tanımlanan hekim kavramı, özünde yanlış bilgiye mani olan sağlığı koruyan bilgi kişidir (Öztürk, 2007).

Doktor kavramı ise Latince kökenli olup öğretmen anlamına gelmektedir. Doktor, geçmişten günümüze kadar insan sağlığının korunmasında rol oynayan, önlemler alan, hastalık tanısını koyan, tıbbi ve cerrahi girişimleri gerçekleştirerek hastalığa çözüm bulan kişi olarak tanımlanmaktadır. Kavram olarak ilk kez Avrupa'da kullanılan doktor kelimesi, zamanla Amerika Bileşik Devletlerine ve diğer Avrupa ülkelerine yayılmıştır. Doktorluk mesleği, insanlığın sağlığı için göstermiş olduğu gayret ve özverili çalışma yapısına sahip olduğu için günümüz toplumlarında el üstünde tutulan, farklı kesimler tarafından saygı duyulan bir meslek koludur (Dayı, 2007).

İngilizce karşılığı 'doctor' ve "physician" olan ve tıp doktoru, tıp doktorluğu yapma yetisinde olan kimse; iyileştirici, rahatlatıcı kişi olarak tanımlanmaktadır (Neufelt ve Guralnik, 1988). Doğal yapı anlamına gelen 'physic' kökünden türeyen 'physician' kavramı, insan doğasına, temel yapısına dair bilgiye sahip olan kişi anlamını karşılamaktadır (Balanlı, 2012).

Bayat'a (2010) göre, yaşanan anın farkına varabilmek, geçmişte yapılan hataların tekrarlanmasını engellemek ve ileriye dönük öngöründe bulunabilmek için tarihi bütüncül ele almak gerekmektedir. Dolayısı ile bir mesleğin teknik yönlerini bilmek kadar tarihi geçmişini de ele almak gerekmektedir. Litre'nin 1800'lerde ifade ettiği gibi hekimlik mesleğini, basit bir sanat derecesine düşürmemek için hekimlik tarihi ile ilgilenilmeli, geçmişten miras kalmış eserler dikkatle incelenip, özenle saklanmalıdır. Kendi alanını tanımaya ve tanımlamaya çalışan tıp tarihine bakıldığında geliştirilen teorilerin birbirini takip ettiği görülmektedir. Geliştirilen her yeni teori, bir öncekinin yerine geçmeyi amaçlamaktadır (Gutas, 2003). Ayrıca tıp tarihinin kökenlerinin araştırılması hekimlere; tıp felsefesinin gelişimi, keşifleri ve geçmişi ile ilgili özet bilgi sunar ve bildiklerinin mutlak doğru olmadığını anlamalarına imkân tanır. Dolayısı ile bilimin sürekli geliştiğinin farkına varılmasını, öğretilerin sorgulanmasını, sentez



oluşturulmasını ve tarihe damga vuran hekimlerin yaşamlarını aktaran tıp tarihi eğitimi, genç hekimlere yol göstericidir.

Hekimlik mesleğinin tarihsel gelişimine bakıldığında insan sağlığına ilginin, ilk var oluş kadar eski olduğu görülmektedir. İlk dönemlere bakıldığında, hastalıkların oluşumunda ve tedavi edilmesinde büyü, doğaüstü güçler ve dinin etkileri görülmektedir. Özellikle Eski Mezopotamya, Mısır ve Antik Yunan tıbbında etkili olan bu inançlar, sağlık tanrılarının varlığına olan inancı desteklemektedir. Asklepios ve Hygeia olarak adlandırılan tanrılar, sağlığı simgelemektedir. Asklepios 'sağlığın kaybedilebileceğini ancak hekim tarafından geri getirilebileceğini' ele alırken Hygeia 'insanların akla uygun yaşam sürdürdükleri zaman uzun süre sağlıklı kalacağını' simgelemektedir (Okuyuz, 1999).

Tıp tarihinin babası olarak adlandırılan Hipokrat, doktorluk mesleğinin temel ilkelerini bundan 1500 yıl önce ortaya koymuş ve insanlığın ihtiyacı olan mesleğe bir nitelik kazandırmıştır. Doktorluk mesleği için ortaya koyduğu temel ilkeler, halen tıbbi düşüncelere ve temel esaslara ağırlığını koymaktadır. Ayrıca tıp tarihinin ilk dönemlerinde görülen dini etkiyi ortadan kaldırarak ilk modern hastaneyi kurmuştur. 153 yazılı eser bırakan Hipokrat, Tabiplik adlı kitabının önsözünde yer verdiği Hipokrat Yemin metni, günümüz doktorluğunun temel ilkelerini içermektedir (Dolmants ve ark. 2002). Tıbbiyeyi bitiren her genç mesleğe başlamadan önce bu yemini etmektedir. Bu yemini etmedeki temel hedef ise meslek yaşamı boyunca insanlığa hizmetin en iyisini gerçekleştirmek ve mesleğin şerefini yüceltmektir (Dinççağ, 2003). Doktorluk mesleği, ilk zamanlardan günümüze kadar hem nitelik hem nicelik açısından büyük gelişmeler yaşamıştır. Günümüz teknolojik gelişmeleri de mesleğin daha ileriye gitmesini ve yeni buluşların gerçekleştirilmesini hızlandırmaktadır. Tüm sürece bakıldığında profesyonelliği en erken yakalayan meslek grubu hekimlerdir. Profesyonelleşme sürecinden önce eski çağlarda hastalıkların kaynağı kötü ruhlar, sihir ve büyü gibi metafizik sebeplere dayandırıldığı için tedavi süreçleri de dini inanışların etkisi yüksektir (Goodman ve Musgrave, 2002). Bu nedenle ilk dönemlerde dini yapılar ile tıp eğitimi, sağlık hizmetleri iç içe geçmiş bir yapıdadır. Tıp tarihi araştırmalarında, dinin sağlık hizmetleri ve tıp gelişimi üzerindeki etkisi net olarak açıklanmaktadır. Tıp tarihi araştırmalarında coğrafya ve dönemler itibari ile aktarılan dönemler sırası ile ele alınacaktır.

### **Mezopotamya Medeniyetinde Tıp Gelişimi**

Mezopotamya tarihinde tıp, üç temel başlık halinde incelenebilmektedir. Bunlardan birincisi rahiplerin hâkim olduğu din esaslı olup büyü ile tedavi, ikincisi savaşçı toplumda bıçakla cerrahi ve üçüncüsü tarım ile geçinen toplumlarda şifalı bitkiler ile tedavidir. İlk Mezopotamya medeniyetlerinde inaniş göre

hastalıklar, görünmeyen güçlerin bedene girmesi ile başlardı. Hastalıkların temel sebebi kişilerin tanrıya karşı görevini yerine getirmemesi, hatalı davranışlarda bulunması, büyü, sihir, cinler, günah işleme gibi davranışlarda bulunması idi. Halk çok tanrılı inanışa sahipti ve tüm tanrıların insanları cezalandırmak için hastalık getirebileceğine inanırdı (Gündüz, 2002). Hastalık gelmemesi için tanrıya adaklar adanırdı. Toplumla sağlık problemlerini atlatmak için yardımcı olmaya çalışan şifa dağıtıcı, tanrının temsilcisi rahipler bulunmaktaydı. Karaciğer falı, zeytinyağı falı ile gelecekte haber verenler, bitki ve hayvan kaynaklı ilaç geliştirenler ile üfürükçülük, büyü yolu ile hastalığı tedavi etmeye çalışanlar yer almaktaydı. Ancak halk içerisinde inanıştan ziyade tıba ilgisine olan bir kesimde bulunmaktaydı (Sezgin, 2004).

Sümerlerde doktor kavramının karşılığı olarak 'balu' kullanılmaktadır. Tıp, tapınaklara bağlı okullarda gizli bir sanat gibi öğretilirdi ve rahip-hekim ilişkisi içerisinde olanlar bildiklerini sır gibi saklardı. Hekimlik mesleğinin farklı statüleri vardı. Eğitim alan kişiler hekimbaşı, pratisyen hekim, kadın hekim, hekim müfettişi gibi unvanlara sahip olabilirdi. Ancak Mezopotamya uygarlıklarında tıbbi, büyüden ayırmak zordur. Çünkü hastalıkların büyük ölçüde dinsel ve büyüsel kaynaklı olduğu inancı hâkimdir. Dini ritüellerin yerine getirilmesine rağmen iyileşmeyen hastalıklar için ilaç kullanılmırdı. Mezopotamya tarihinde 250 bitkisel, 180 hayvansal kökenli ve 120 mineralli ilacın yer aldığı bilgisine tabletlerden ulaşılmaktadır (Gündüz, 2002).

### Mısır Medeniyetinde Tıp Gelişimi

Mısır, Nil nehri etrafında bereketli toprakları olan ve Mezopotamya medeniyetleri ile benzer yönü bulunan gelişmiş bir medeniyetti. Mezopotamya uygarlıklarından farklı olarak tıp alanında ilerleyen yalnızca büyü, sihir, üfürükçülük ile değil gerçekçi ve ampirik uygulamalarla cerrahi alanında gelişen bir tarihe sahiptir. Mısır medeniyetinin tıp tarihine anıtlardan, kitabelerden, mumyalardan, eşya ve duvar yazılarından, tıbbi papirüslerden ve Herodotos gibi tarihçilerin eserlerinden ulaşmaktayız. Mısır mitolojisinde, İbis kuşu yazının ve bilimin kurucusu kabul edilmektedir. Hermes ise ölçünün, sayının, yazının kitapların ve arşivin kurucusu olarak kabul edilmektedir. Corpus Hermeticum ismi ile bilinen 42 kitabının 6 tanesi tıp alanına aittir. Bu kitaplar anatomi, hastalıklar, tıp aletleri, ilaçlar, göz hastalıkları ve kadın hastalıkları üzerinedir. Mısır mitolojisindeki tanrıların her biri şifa dağıtıcı olmasının yanı sıra farklı özelliklerde taşımaktaydı. Osiris, İsis ve oğlu olan sağlık tanrısı Horus bir üçlüyü teşkil etmekteydi (Otto, 1973).

Mısır papirüsleri, Mısır tıbbına ait en güvenilir kaynaklardı. Ramesseum papirüsünden elde edinilen bilgiye göre Mısır da gebelik önleyici tedbirler, ro-

matizma ve eklem hastalıklarının tedavileri ile yeni doğan bebeğin yaşamda kalması için gerekli uygulamalar bilinmekteydi. Edwin Smith cerrahi Papirüsüne göre de yara, kırık, çıkık, tümör, travmatik yaralanmalar, sistemli şekilde bilinmekte ve baş, boyun, göğüs, omurga gibi sınıflama kullanılmaktadır. Ayrıca beynin kıvrımlı yapısı hakkında bilgilere de ulaşmak mümkündür. Diğer Mısır Papirüslerinde de tarif edilen hastalıkların birçoğu hayret edilecek şekilde doğru tarif edilmiştir (Bayat, 2010).

Eski Mısır'da hastalıkların tedavisinde rahiplerin ve büyücülerin etkili olduğu alanlarda bulunmaktadır. Büyücüler genellikle büyü işlemleri ile insanlara umut verip iyileşeceklerine inandırarak psikoterapistlik görevi üstlenmişlerdir. Ancak hekimlik mesleği, hayat evi olarak adlandırılan ve bağımsız idareye sahip olan okullarda öğretilmekteydi (Friedrich, 2000).

### Yunan Medeniyetinde Tıp Gelişimi

Yunan mitolojisinde ki ilk tıbbi bilgilere, Homerus'un, İliada ve Odyssea isimli eserlerinde rastlanmaktadır. Arkeolojik kazılar sonucu elde edilen eserlerde, dönem savaşlarında yaralananların tedavi edilmiş şekillerini gösteren çizimler mevcuttur. Savaş dönemlerinde gençlere kılıç, ok vb. yaralanmaların tedavi yöntemleri öğretilmekteydi. Dönem kadınlarında bitki bilgisi çok yüksek düzeyde olup büyüsel güçler oldukça fazlaydı. Örneğin; relg dönemini kolaylaştırmak için hasır çiçeği, erken doğumu önlemede mersin bitkisi kullanılırdı. Meslekte uzmanlaşmış klanlar bulunmaktaydı. Hekimler, meslekte uzmanlaşmış en önemli klanlardan birisi idi. Tıp eğitimi genellikle babadan oğula aktararak ya da seçilmiş kişiye eğitim verilerek sağlanırdı (Ağırakça, 2004).

Yunan tıbbı üç dönemde incelenmektedir. Bunlardan ilki mitolojik dönem, ikincisi filozofik hekimler dönemi ve üçüncüsü Hippokratik anlayış yani bilimsel dönemdir. Mitolojik dönemde tıp, günlük yaşamın ayrılmaz bir parçası idi. Tanrıların hepsinin şifa dağıtma yetkisi olduğuna inanılırdı. En önemli hekim tanrısı Asklepios idi. Filozof hekimler döneminde körü körüne olaylara inanma yerine olaylar arası sebep-sonuç ilişkisinin geliştirilmesi vurgulanmıştır. Tıbbi bilgiler, teorilerden ve deneysel çalışmalardan elde edilmiştir. Bilimsel dönemde ise tıp alanında iki okul etkili olmuş ve tıp bakış açısına yön vermiştir. Bu okullar Kos Tıp Okulu ve Knidos Tıp Okulu'dur. Kos Tıp Okulu, hekimlik mesleğinin usta çırak ilişkisi içerisinde öğretilceğini ve öğrenileceğini savunmuştur. Knidos Tıp Okulu ise bireye özgü bir eğitim sistemi yerine benzer ve ortak özellikler dikkate alınarak geliştirilecek teorilerle hekim yetiştirilmesini savunmuştur. Kos Tıp Okulunda etkili olan Hippokrates'in fikirlerinin tıp alanında etkili olması ile birlikte Knidos Okulu etkisini kaybetmiştir. Hippokrates ile bilimsel dönem başlamış ve tıp ayrı bir bilim dalı haline gelmiştir. Tıp gele-

neksel yöntemlerden, dini inançlardan sıyrılmış akla ve deneye dayalı gelişmeye başlamıştır. Bilgi birikimleri sistemleştirilmiş ve tümevarım yöntemi benimsenmiştir. Akılcı yani rasyonel tıbbın temelleri atılmış, hekimler güven ve saygınlık kazanmıştır (Bayat, 2010).

Genel olarak Osmanlı Döneminde, Roma İmparatorluğunda, Çin, Hint ve İslam coğrafyasında da benzer gelişmeler yaşanmış ve hekimlik, profesyonel tıp mesleğinin adı olmuştur. Profesyonellik prensipleri, tıp eğitiminde özel bir yer edinmiştir. Mesleki kültürün aktarıldığı ve iç kontrolün sağlandığı iki yapı üzerine kurulan hekimlik için diğer önemli bir kavramda meslek ahlakı olarak belirlenmiştir. Profesyonel prensipler; mükemmellik, hümanizm, fedakârlık, onurlu ve dürüstlük, saygı, hasta refahı, hasta özerkliği ve sosyal adalettir (Bayat, 2002).

## 2. Dünyada ve Türkiye’de Tıp Eğitimi

İnsanlık tarihi ile birlikte var olmaya başlayan tıp, evrensel niteliktedir. Bu nedenle tıp eğitiminin her aşamasının daha nitelikli olması için uzun yıllardır çaba gösterilmektedir. Eğitim, toplumu oluşturan temel yapı taşlarından birisidir. Aile, ekonomi, siyaset ve din gibi unsurlara ek olarak eğitim, kişilerin doğumu ile başlayan ve yaşamı boyunca devam eden bir olgudur (Aydın, 2013). Eğitimin politik, siyasi, kültürel ve bireysel olmak üzere dört boyutu bulunmaktadır. Aslında tek bir tanımı mümkün olmayan eğitim kavramı, kişilerin yaşadığı toplum da standartları, inançları ve hayatta kalma yollarını öğrendiği sosyal süreçlerin bütünü olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca eğitim, daha önceden belirlenmiş usullere göre insan davranışlarında değişim sağlamaya ve onları geliştirmeye yarayan planlı bir etkinlik sürecidir (Wikipedia, 2021). Mesleklerin yapısını anlamak için eğitim türlerini ve yapılan eğitimlerin meslekler açısından nasıl fayda yarattığını bilmek önem arz etmektedir. Ayrıca hekimlerin iş gücü piyasası hakkında bilgi edinmek için de eğitim sürecinin bilinmesi önem arz etmektedir. Profesyonelleşmenin yüksek olduğu tıp eğitiminde, kurumsallaşmış ve katı bir yapı bulunmaktadır. Hekim olmanın temel şartı modern tıp fakültelerini bitirmektir. Tıp fakültelerinde gerçekleştirilen eğitim sistemi, uzun yıllardır tartışılmakta ve belirli standartlara uygun şekilde gerçekleştirilmektedir. Bilgi ve teknoloji çağının etkisi ile eğitim yöntemleri sürekli güncellenmektedir. İyi bir hekim olmak için klinik tecrübenin yanı sıra iyi bir teorik eğitim altyapısı önemlidir (Akkaş ve Erdem, 2017). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hekimlerin, iş yaşamına başlamadan önce temel bilimler ve klinik çalışma alanlarında eğitim alması zorunludur. Tüm ülkelerde bu eğitim sürecini tamamlamak için yıllar gerekmektedir. Fakat eğitim süresinin uzunluğu ve hekimlerin

kendisini kanıtlaması noktasında ülkeden ülkeye farklılıklar bulunmaktadır (Benli ve ark. 2018).

Tıp eğitim sürecinde evrensel nitelik taşıyan temel standartların belirlenmesi gerekmektedir. Hekim mezun edecek bir tıp fakültesinin taşıması gereken temel yeterlilikler, toplumun ihtiyaçlarını karşılayacak nitelikte olmalı ve evrensel standartları karşılamalıdır. Bu nedenle tıp eğitiminde evrensel standartların belirlenmesi, belirlenen standartların uygulamaya geçirilmesi; ülkelerin genel eğitim esaslarını belirlemesini, verdiği diplomanın diğer ülkelerce tanınmasını, tıp fakülte öğrencilerinin yeterliliğini daha rahat değerlendirilmesini ve kurumlar arası kalite, başarı ve karşılaştırmaların yapılmasını kolaylaştıracaktır (Özdemir, 2005). Son yıllarda dünya genelinde artış gösteren tıp fakülte sayıları, Dünya Tıp Federasyonunu harekete geçirmiştir. Federasyon akademik, finansal ve kurumsal yetersizliklerin önüne geçilmesi amacıyla eğitim sürecinde alt yapı durum değerlendirilmesi ve kalite gelişiminin devamı için temel standartların belirlenmesi hususunda eylem planı hazırlamıştır (Jha ve ark. 2003). Türkiye’de tıp eğitiminin her evresinin daha nitelikli olması yönünde yıllardır çaba gösteren Türk Tabipleri Birliği, Dünya Tıp Eğitimi Federasyonu ve Avrupa Tıp Fakülteleri Birliği’nin MEDINE (Medical Education in Europe) ile iş birliği yapmaktadır. Birlikte geliştirilen proje kapsamında oluşturulan Kalite Güvencesi Çalışma Grubu’nun hazırladığı Dünya Tıp Eğitimi Federasyonu Tıp Eğitimi Global Standartları Avrupa Spesifikasyonlarını tercüme ederek Türkiye tıp eğitimi ortamına sunmaktadır. Bu standartlar mezuniyet öncesi (temel) tıp eğitimi, mezuniyet sonrası (uzmanlık) tıp eğitimi ve sürekli mesleki gelişim dönemleri ile ilgilidir. Bu standartlar özellikle eş yetkilendirme (akreditasyon) süreçleri için iyi birer araç olarak görülmektedir. Tüm eğitim kurumlarının bu standartlardan yararlanması ve Türkiye’de tıp eğitimi niteliğini arttırarak sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi ve toplum sağlığına katkı sunması beklenmektedir (Gonzalo ve ark. 2017).

Çağdaş tıp eğitiminin temelleri dünya genelinde Abraham Flexner Raporu ile atılmıştır (Flexner, 2016). Ülkemizde ise Cumhuriyetin kurulması ile anlam kazanan tıp eğitim süreci, Dr. Refik Saydam döneminde sistemli bir yapıya kavuşturulmuştur. İlk tıp fakültesi İstanbul Üniversitesi bünyesinde kurulmuştur. Dünya genelinde uygulanan disiplin esaslı tıp eğitim modeli benimsenmiştir (Çetin ve Gülseren, 2003). Elindeki imkânlar dâhilinde nitelikli hekim yetiştirmeye başlayan İstanbul Üniversitesinin ardından Ankara, Ege, Hacettepe ve Dokuz Eylül üniversitelerinde de tıp fakülteleri açılmıştır. Tıp fakülte sayılarındaki hızlı artışların nitelik açısından yetersizlik doğuracağı tartışmaları başlamıştır. Bu durumun temel sebebi olarak akademisyen eksikliği, eğitim kaynaklarında finansal yetersizlikler ve toplumun ihtiyacını karşılayamayacak eğitim

programı içeriği gösterilmiştir. Ülkemiz tıp fakültelerinde verilen eğitimlerin geliştirilmesinde, iyileştirilmesinde ve uluslararası standartlara uyulmasında katkısı olan kurumlar bulunmaktadır (Başer, 2017).

Yaşam boyu devam eden tıp eğitiminin üç evresi bulunmaktadır. Bu evrelerden ilki mezuniyet öncesi, ikincisi mezuniyet sonrası ve üçüncüsü sürekli tıp eğitimi, mesleki gelişimin devam etmesidir. Temel eğitim olarak adlandırılan mezuniyet öncesi dönem, tıp fakültelerinde hekimlerin yetiştirilme süresidir ve ülkemizde bu dönem 6 yılda tamamlanmaktadır. Mezuniyet sonrası olarak adlandırdığımız dönem tıpta uzmanlık eğitimi sürecini içermektedir. Türkiye, Hacettepe ve İstanbul Üniversiteleri başta olmak üzere yakaladığı standartlar ile sağlık alanında yetkin uzmanlar yetiştiren bir ülke olarak kabul edilmektedir. Ülkemiz tıp fakültelerinde entegre eğitim sistemi kullanılmaktadır. Entegre eğitim sistemi, temel tıp eğitimi ve klinik eğitimin birbirine entegre şekilde sunulmasıdır. Tıp fakültesi öğrencileri, eğitiminin ilk iki yılında yoğun bir şekilde temel tıp eğitimi almaktadır. Temel tıp eğitimi aldığı yıllarda klinik bağlantıları görme şansına da sahiptir. 3. sınıfa geçiş ile birlikte yoğun klinik eğitim dönemi başlamaktadır. Genel olarak ülkemiz tıp fakültelerinde eğitim; Temel, Klinik ve Dahili bilimler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (Musal ve ark. 2002).

**Tablo 1. Tıp Eğitim Alanları**

Temel Bilimler	Anatomi, Biyofizik, Biyoistatistik, Fizyoloji, Histoloji ve Embriyoloji, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Biyoloji, Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Eğitimi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalları
Dahili Bilimler	Adli Tıp, Aile Hekimliği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Göğüs Hastalıkları, Halk Sağlığı, İç Hastalıkları, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kardiyoloji, Nöroloji, Nükleer Tıp, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik Anabilim Dalları
Klinik Bilimler	Ağız, Yüz ve Çene Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Cerrahisi, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göz Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi, Tıbbi Patoloji, Üroloji Anabilim Dalları

Temel bilimler eğitimini aldıktan sonra Klinik bilimlerin eğitimini alan tıp fakültesi öğrencileri, fakültenin son sınıfında ‘Intern Dr.’ Unvanı ile klinik branşlarda uygulamalı eğitim almaktadır. Teşhis ve tedavi süreçlerini klinik bilimler eğitiminde öğrenmiş olan öğrenciler, hasta başı uygulamalara başlamaktadır. Tıp Fakültesinde 6 yıllık zorunlu eğitimini tamamlayan öğrencilerin, zorunlu hizmet kapsamında atamaları gerçekleşir. Tıpta uzmanlık sınavına girerek akıldaki bölüme yerleşen öğrenciler, zorunlu hizmet sürecinden ayrılarak asis-

tanlık yapmaya başlamaktadır. Tıpta uzmanlık yapacak öğrencilerin asistanlık süreci 3 ila 5 yıl aralığında değişiklik göstermektedir. Asistanlık süreci biten öğrenciler, Uzman Doktor unvanı ile tekrar zorunlu hizmete atanmaktadır. Zorunlu hizmet süresi dolan öğrenciler, normal ataması gerçekleşerek doktorluk yaşamına devam etmektedir (İstanbul Üniveritesi, 2021).

Ülkemizde tıp fakülte sayılarının hızlı artış göstermesi ve her fakültenin kendi imkanları dahilinde alt yapı oluşturmaları, farklı eğitim modellerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. bu noktada temel yeterliliğin sağlanması ve belirli bir standartta eğitim verilmesi için çerçeve bir program hazırlanması ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla mezuniyet öncesi dönemi içerecek şekilde Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı oluşturulmuştur. UÇEP, belirli aralıklarla amacına uygun şekilde geliştirilmeli ve yenilenmelidir. Ülke genelinde tıp eğitiminin akreditasyonunun sağlanması, belirli bir kalite düzeyine ulaşması, yenilenmesi, kurumsallaşması ve temel standartlarını koruması açısından UÇEP önem arz etmektedir (Bulut, 2003).

Globalleşen dünyada, bilgi çağının başlaması ve teknolojinin hızla ilerlemesi ile sınırlar ortadan kalmaya başlamıştır. Sınırların ortadan kalkmaya başlaması ile rekabet ortaya çıkmış ve eğitim sistemi de bu rekabet sürecinden fazlası ile etkilenmiştir. Evrensel nitelikte olan tıp eğitimi için ülkeler ortak temel standartlar belirleme gayreti içerisine girmiştir. MEDINE Tematik Ağı tıp eğitim sürecinde hem eğitimsel hem de kurumsal ve kalite hususlarında öncülük görevini üstlenmektedir. Dünya Tıp Federasyonu, Avrupa Tıp Eğitim Derneği gibi kurumlar ile işbirliği içerisinde çalışan Tematik Ağ, bu kurumların yaptığı çalışmalarını da inceleyerek yol haritası belirlemektedir. Tıp biliminin dinamik bir yapıda oluşu, globalleşme ve teknolojik gelişmeler ile hızlı değişen eğitim içeriği düşünüldüğünde aslında en iyi eğitimin nasıl sunulması gerektiğinin arayışında olunması şaşırtıcı bir durum değildir (MEDINE, 2007).

Dünya genelinde yürütülen tıp eğitiminde farklı modeller benimsenmektedir. Bu modeller;

- Probleme dayalı öğrenme metodu
- Göreve dayalı öğrenme metodu
- Mezuniyet hedeflerine dayalı öğrenme metodu
- Kanıta dayalı öğrenme metodu olarak sıralanmaktadır (Turan, 2005).

Ülkeler farklı eğitim modellerini benimsemiş olsalar dahi temel amaçları, kaliteli bir eğitim ortamı yaratarak en iyiye ulaşmak ve topluma fayda sağlamaktır. Tıp eğitim süresi de ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Örneğin birden çok Avrupa ülkesinde liseden sonra tıp fakültelerine geçiş yapılabilirken ABD ve Kanada gibi ülkelerde tıp eğitimi almak için lisans derecesine sahip

olma şartı aranmaktadır. Tıp eğitimi almak isteyen öğrenciler biyoloji, fizik, İngilizce, kimya ve matematikten oluşan tıp öncesi eğitimi tamamlamak zorundadır. Tıp eğitim süresi; ABD’de 4 yıl, İngiltere’de 5 yıl, Fransa’da ve Almanya’da 6 yıl, Belçika’da 7,5 yıl gibi değişiklik göstermektedir. Tıp eğitiminde süreler farklılık gösterse de eğitimin ilk dönemlerinde temel bilimlerin ağırlıklı olduğu görülmektedir. Eğitimin sonraki yıllarında klinik beceri ve hasta yönetim becerisi için eğitimler başlamaktadır (Özdemir, 2005).

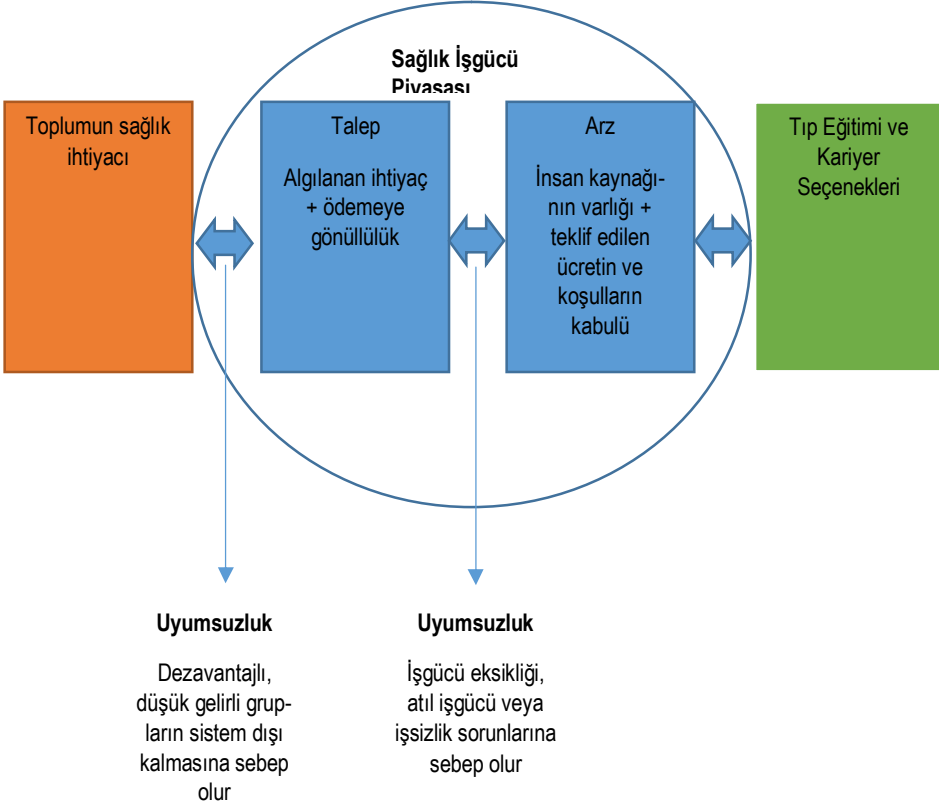
Tıp eğitiminde öğrenme süreci ile ilişkilendirilmesi gereken diğer bir husus değerlendirmedir. Temel standartların belirlenmesi, eğitim hedeflerinin net bir şekilde ortaya konması ile birlikte değerlendirme süreci başlamaktadır. Tıp eğitim değerlendirmeleri temelde üç süreci ölçmek üzere tasarlanmalıdır. Bu süreçler, bilgi, beceri ve tutumdur. Tıp eğitiminde sık başvurulan ölçme teknikleri çoktan seçmeli sınavlar, açık uçlu sınavlar veya sözlü sınavlardır. Fakat doğru değerlendirme için yeterli görünmeyen bu yöntemlerin yerine yapılandırılmış klinik sınavlar ve klinik mantık yürütme sınavları tercih edilmektedir (Davis, 2003).

Sonuç olarak tıp eğitiminde en iyi olana ulaşmak ve sürekli iyileştirme sağlamak eğitim süreci için oldukça önemlidir. Tıp eğitiminde belirlenen hem ulusal hem de uluslararası standartlar, hekimlerin kalitesini arttırmak ve onları dünya çapında hekim yapma statüsü kazandırmak için önemlidir. Tıp eğitiminde en temel amaç zarar vermemektir (Adamo, 2003).

### 3. Tıp Eğitiminin Maliyeti ve Beklenen Getirileri

Sağlık sistemlerinin tüm toplumun sağlık hizmeti ihtiyacını giderme misyonunu, yeterli sayı ve nitelikte insan kaynağı olmadan yerine getirebilmesi mümkün değildir. Bütün hükümetler ve ilgili karar verici mercileri, sağlık sisteminin önemli kaynaklarından biri olan, hekimlerin eğitimi için ciddi politikalar geliştirmekte ve kaynak tahsisi kararları vermektedir. Bu kararlar, eğitim, hekim işgücü piyasası ve sağlık sistemi arasındaki ilişki çerçevesinde şekillenmektedir (Bkz. Şekil 1.) (McPake vd., 2015).





**Şekil 1. Eğitim, İşgücü Piyasası ve Sağlık Sistemi İlişkisi (McPake vd., 2015).**

Görüldüğü üzere eğitimin, sağlık sistemi ve işgücü piyasası üzerindeki rolü oldukça anlamlı bir noktadır. Eğitime aktarılan kaynakların çıktıları, ülke sağlık sisteminin girdilerine dönüşmektedir. Başka önemli bir husus ise, tıp eğitimine ayrılan kaynakların dağılımının, eğitimin kalitesi için de elzem bir durum olmasıdır. Tıp eğitimi doğası gereği hem bir öğretim süreci hem de fiili olarak topluma bir sağlık hizmeti sunumunu içermektedir. Dolayısıyla, kaynakların nasıl ve nereye tahsis edileceği sorusu, karar vericilerin sürekli olarak uğraşması gereken bir alandır. Kaynakların ne düzeyde eğitim süreçlerine hangi düzeyde hasta bakımına ayrılacağı konusunun cevabı, maliyet analizlerine ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca, sağlık sistemini ayakta tutan ana unsurlardan olan hekim işgücünün yeterli düzeyde olması, eğitim maliyetlerini karşılayabilen yeterli öğrenci sayısını da bağlıdır. Dolayısıyla, bir çok ülke, işgücü piyasasının ihtiyacı ile eğitim kurumlarından mezun olan öğrenci sayılarını istenen seviyede

tutmaya ve bu bakış açısı eğitim maliyetlerini incelemeye vakit ayırmaktadır (Pettett, 2011)

Bunların yanı sıra tıp eğitimi maliyetlerinin analizi;

- ✓ Gelecek yıllardaki eğitim maliyetlerini tahmin etmek
- ✓ Alternatif tıp eğitimi yatırım alanlarını karşılaştırabilmek
- ✓ Eğitim reformlarını planlayabilmek
- ✓ Kaynak tüketimini görünür hale getirerek iyileştirebilmek
- ✓ Eğitim hizmetine ve sağlık hizmetine düşen payları analiz edebilmek
- ✓ Farklı eğitim kurumlarının maliyetlerini kıyaslayabilmek
- ✓ Eğitim bütçelerinin hazırlanmasına yardımcı olmak gibi biri dizi amaçta hizmet etmektedir (Bicknell vd., 2001).

Bir tıp eğitiminin maliyeti iki farklı perspektiften incelenebilmektedir. Bunlardan ilki, formal bir kurum bünyesinde tıp eğitimi hizmeti sunmanın maliyeti iken, diğer perspektif ise tıp eğitimi alan öğrencilerin maliyetleridir. İlk perspektifte esasen bir tıp okulunun maliyetleri analiz konusudur. Bir tıp okulunun maliyetleri, **doğrudan eğitimle ilgili maliyetler (instructional costs-IC)** ve tıp okulunun kurumsal giderlerini de hesaba katan **toplam eğitim maliyeti (total educational cost-TEC)** şeklinde iki dalda incelenebilir. Doğrudan eğitim maliyetleri, öğrencilere verilen tıp eğitimi bünyesinde, öğrencinin doğrudan odak olduğu veya dolaylı olarak eğitim için tükettiği harcama alanlarını kapsamaktadır. Genel bir çerçevede bu alanı oluşturan maliyet kategorilerinin bazıları direkt bazıları ise endirektir. Eğitim için fakültede harcanan süre (hazırlık, ders, laboratuvar uygulamaları vb.), öğrenci değerlendirme sistemine hazırlık, eğitim personeli gideri gibi direkt maliyetlerin yanı sıra; müfredat geliştirme faaliyetleri, eğitim süreçlerinde rol alan idari personel giderleri, eğitim sürecine kurumsal olarak verilen desteklere ait maliyetlerden gelen pay (kütüphane, binalar, teknolojik ekipman, yönetim giderleri vb.) gibi endirekt maliyetler de mevcuttur. IC, tipik olarak bir tıp öğrencisinin meydana getirdiği kurumsal giderleri ifade etmektedir. Bu maliyetlerdeki temel problem, birden fazla faaliyetin tükettiği maliyetlerin nasıl paylaşılacağı ile ilgilidir. Çünkü tipik bir tıp eğitiminde; sınıf ortamında sunulan faaliyetler ile ilgili maliyetler, uygulama eğitimi kaynaklı giderler, araştırma-geliştirme faaliyetleri kaynaklı maliyetler gibi bir dizi kategori ortaya çıkmaktadır. Her bir kategori, ilgili kaynaklardan tüketim yapmaktadır. Eğitimler boyunca, akademik personel giderleri, kullanılan malzeme giderleri ve altyapı ve tesislerin kullanımı kaynaklı giderler meydana gelmektedir. Bu maliyetlerin tamamı eğitim faaliyetleri ile ilgili olmasına rağmen, farklı faaliyet grupları tarafından tüketilmektedir. Örneğin; bir akademik personelin maliyetleri, sınıf eğitimine, uygulama hastanesine ve laboratuvara ayırdığı zamana göre gibi farklı faaliyetler tarafından tüketilebilir.

mektedir. Bu noktada maliyetlerin analizi, faaliyetlerin kaynakları tüketim durumuna göre değerlendirilebilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda, tıp öğrencilerine ayrılmış olan öğretim üyesi saati veya müfredat analizleri sonucu elde edilen paylara göre maliyet dağıtım uygulamalarının benimsendiği görülmektedir (Bicknell vd., 2001). IC kategorisinde değerlendirilen maliyetler; bir tıp fakültesi bünyesinde maliyetlerin doğrudan eğitim faaliyetlerine düşen payını ifade etmekteydi. **Toplam eğitim maliyetleri** bakışı ise, maliyetleri yalnızca eğitime düşen payı çerçevesinde değil, tüm boyutları ile kapsamaktadır. Bu kapsam, bir tıp fakültesi organizasyonunun maliyetini değerlendirmektedir. Tam zamanlı olarak çalışan akademik personelin gideri, binaların, alt yapıların ve diğer yatırımların tüm giderleri (kullanılmadıkları zamanlar da dahil), hasta bakımının fiili olarak yapılmadığı zamanlara ait giderler gibi tüm kalemler, tıp eğitiminin maliyetleri olarak kabul edilir (Jones ve Korn, 1997).

Genel olarak bir tıp eğitiminin maliyetleri Finucane ve McCrorie tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada aşağıdaki kalemler halinde ifade edilmiştir:

**İnsan kaynakları ile ilgili giderler:**

- ✓ Öğretim üyelerinin maaşları
- ✓ Teknik personelin maliyetleri
- ✓ Yönetim birimlerinin ve destek elemanlarının maliyetleri

**Eğitim altyapısı ile ilgili giderler:**

- ✓ Öğretim amaçlı kullanılan bina ve laboratuvarların giderleri
- ✓ Binaların bakım-onarım giderleri
- ✓ Kütüphanelerin giderleri
- ✓ Bina genel tesisat giderleri (ısınma, su, aydınlatma, temizlik gibi)
- ✓ Barınma giderleri

Tıp eğitiminin maliyetleri öğrenciler gözünden değerlendirildiği zaman, farklı belirleyicilerden oluşan bir yapı ortaya çıkmaktadır. Üniversitede öğrenim gören bir öğrenci, eğitimi için; zaman ve finansal kaynak harcaması yapmaktadır. Öğrencilik yaşamı boyunca kaynaklarını, alternatif harcama alanları yerine tıp eğitimine tahsis etmektedir. Tıp eğitiminin içeriği ve süresi dünya genelinde farklılık gösteriyor olsa bile oldukça uzun bir zaman ve emek gerektirmektedir. Mezuniyet öncesi tipik bir tıp eğitimi yaklaşık olarak 6 yıl sürmektedir. Bu süreler içerisinde, bireyler klinik süreçlerde de intörn olarak çalışmakta, bu süreçler boyunca daha fazla emek ve kaynak tüketmektedir. Dolayısıyla, öğrencilerin, bu süreç sonucunda ulaşmayı amaçladığı bir beklentisi de bulunmaktadır.

Ülke/Birlik	Başvuru için	Mezuniyet öncesi eğitim süresi	Klinik öncesi-Klinik-İntörlük	Mezuniyet sonrasında uzmanlık eğitimine başvurabilmek için gereken	Uzmanlık eğitimi
AB	Lisans derecesine gerek yok	6 yıl	3+2+1	6 yılın sonunda yapılan ulusal sınavda başarılı olmak	Aile hekimliği: 3-5 yıl. Diğer uzmanlık dalları: 4-6 yıl
ABD	4 yıllık lisans derecesi gerekli	4 yıl	2+2+0	USMLE1 ve USMLE2 sınavlarından geçmek ve 1 yıl intörlük yapmak	Aile hekimliği: 3 yıl. Diğer uzmanlık dalları: 3-7 yıl. Lisans alabilmek için USMLE3'te başarılı olmak zorunludur.
Avustralya	Lisans derecesine gerek yok	4-6 yıl	2+2+0/3+1+1	1 yıl intörlük yapmak	1 yıllık intörlük sonrası "Medical Practitioner" olunur. General Practitioner: 3-4 yıl. Diğer uzmanlık dalları: 3-7 yıl.
Birleşik Krallık	Lisans derecesine gerek yok	5-6 yıl	2+2+1/3+2+1	Foundation Year 1 ve 2'yi (FY1 ve FY2) tamamlamak	FY1 ve FY2'ye ek; General Practitioner: 3 yıl. Diğer uzmanlık dalları: 5-8 yıl.
Çin	Lisans derecesine gerek yok	5 yıl	3+2+0	3 yıl intörlük yapmak ve ulusal sınavda başarılı olmak.	1 yıllık intörlük sonrası "medical practitioner" olunur.
Japonya	Lisans derecesine gerek yok	6 yıl	4+2+0	Ulusal sınavda başarılı olmak ve 2 yıl intörlük yapmak	İntörlüğe ek; 3-8 yıl.
Kanada	4 yıllık lisans derecesi gerekli	4 yıl	2+2+0	MCCQE1 ve NAC veya USMLE1 ve USMLE2 sınavlarından geçmek ve 1 yıl intörlük yapmak	İntörlüğe ek; Aile hekimliği: 2 yıl. Diğer uzmanlık dalları: 4-6 yıl.
Rusya	Lisans derecesine gerek yok	6 yıl	3+2+1	Ulusal sınavda başarılı olmak	Bölüm fark etmeksizin 2 yıl.
Singapur	Lisans derecesine gerek yok	4-5 yıl	1+2+1/2+2+1	1 yıllık PGY'yi (Postgraduate Year) bitirmek	PGY1 sonrası "medical practitioner" olunur. Uzmanlık eğitimi: 3-6 yıl.

## Şekil 2. Farklı Ülkelerde Tıp Eğitimi Süreleri

Kaynak: Budakoğlu vd., 2020

Tipik bir öğrenci için, en iyi eğitim, piyasada değeri olan ve kabul gören yetenekler kazanmasını sağlayacak olan eğitimidir. Eğitim süresince katlanılan fedakarlıkların karşılığı, hekim iş gücü piyasasının özellikleri çerçevesinde değerlendirilmekte ve böylece eğitime bir değer biçilmektedir (McPake vd., 2015).

Temel bir sınıflandırma ile bir tıp öğrencisinin eğitim maliyetleri aşağıdaki kalemlerden oluşmaktadır (Gil-Rojas vd., 2018);

- ✓ Öğrenim ücretleri, harçlar, cari okul giderleri (kitap, eğitim materyalleri, tıbbi ekipmanlar gibi)
- ✓ Konaklama ve beslenme giderleri
- ✓ Ulaşım (transport giderleri)

Bazı çalışmalarda bu kalemlere ek olarak, telefon ve internet giderleri kalemlerinin de eklendiği görülmektedir (Ng vd., 2009). Bu giderler fiili olarak gerçekleşen gider alanlarıdır. Bunların yanı sıra tıp eğitiminin dolaylı ve alternatif maliyetleri de bulunmaktadır (Gil-Rojas vd., 2018). Uzun yıllar boyunca tıp eğitimi almak isteyen bir öğrenci, eğitim süresi boyunca başka bir işte çalışmış olma durumu kaynaklı gelirden mahrum kalmaktadır. Bu tıp eğitiminin alternatif maliyetidir. Alternatif maliyet, tıp eğitimine yapılan yatırım sonucu elde edilmesi beklenen getirinin değerlendirilmesi için önemli bir parametredir. Bunun yanı sıra, esasen tüm üretim alanlarında olduğu gibi, tıp eğitiminin bir de toplumsal maliyeti bulunmaktadır. Bir tıp öğrencisinin ailesinin katlanmak

zorunda kaldığı zorluklar ve fedakarlıklar, tıp eğitiminin dolaylı maliyetlerini oluşturmaktadır.

Dünya çapında tıp eğitimlerinin öğrencilere maliyetlerini hesaplamak üzere farklı çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların tıp eğitiminin özel ve sosyal maliyetlerini (Adashi ve Gruppuso, 2010; Kerr ve Brown, 2006) ve yatırımın kişiye ve topluma geri dönüşü (getirisini) (Doroghazi ve Albert, 2014 ; Fagerlund ve Germano, 2009) gibi hususları inceledikleri görülebilmektedir. Kerr ve Brown 2006 yılında yaptıkları çalışmada, tıp eğitim ücretlerinin 1995-2004 yılları arasında %90'a varan bir düzeyde artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Doraghazi ve Albert ise 2014 yılındaki çalışmalarında, öğretim ücretine dayalı olan eğitimin kısaltılmasıyla, tıp eğitiminin getirilerinin iyileştirilebileceğini ifade etmişlerdir. 2009 yılında Singapur'da yapılan bir çalışmada, tıp eğitimi maliyetlerinin, öğrencilerin çok büyük bir kısmı için zorlayıcı olduğu, çalışmaya katılan öğrencilerin %31'inin kredi kullanarak eğitimini devam ettirebildiğini raporlamıştır (Ng vd., 2009). 2018 yılında Kolombiya'da yapılan bir çalışmada ise, tıp öğreniminin maliyetinin diğer akademik programlara %70 daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak aynı çalışma, tıp eğitime yapılan yatırımın geri dönüş süresini, kamu üniversitelerinde okuyanlar için 3 yıl 6 ay, özel üniversitelerde okuyanlar için ise 7 yıl 3 ay olarak hesaplamıştır (Gil-Rojas vd., 2018).

Tıp eğitiminin maliyetleri, beklenen getirinin hesaplanması ve böylece eğitim alacak kişinin karar verebilmesi için önemli bir parametredir. Bir birey, iki farklı meslek arasındaki seçimi için tek kriterin kazanılacak gelir olduğu durumlarda, gelecekteki gelirlerinin bugünkü değerini en çok yapan meslek alanını seçmelidir. Yani, alternatif mesleklerin yıllar boyunca yaratacağı gelir akışının bugünkü değerini göz önüne alması gerekmektedir. Bu "net bugünkü değer" yöntemi olarak bilinir (işletme finansal yönetiminde sermaye bütçelemesinin en önemli araçlarından biridir). Neredeyse tüm ülkelerde, tıp mesleğinin getirisi, diğer bir çok meslek alanına göre daha yüksektir. Ancak, bireyin gelir elde edeceği döneme ulaşması daha fazla vakit almaktadır. Yani bir birey, doktor olmak yerine, berber olmayı seçerse, tıp eğitiminde geçireceği sürenin yerine, hemen gelir elde etmeye başlayacaktır. Ancak uzun vadede, uzmanlaşma ile birlikte gelen gelir artışları da düşünüldüğü zaman, tıp eğitiminin getirisi daha yüksek olacaktır. İşte bu noktada, net bugünkü değeri belirleyen temel unsur, bireylerin sabır düzeyi olacaktır. Daha sabırlı ve uzun vadeli düşünen bireyler için tıp eğitimi sonucu elde edilecek mesleğin sağlayacağı gelir akışının, net bugünkü değeri daha yüksek olacaktır (Bhattacharya vd., 2013)

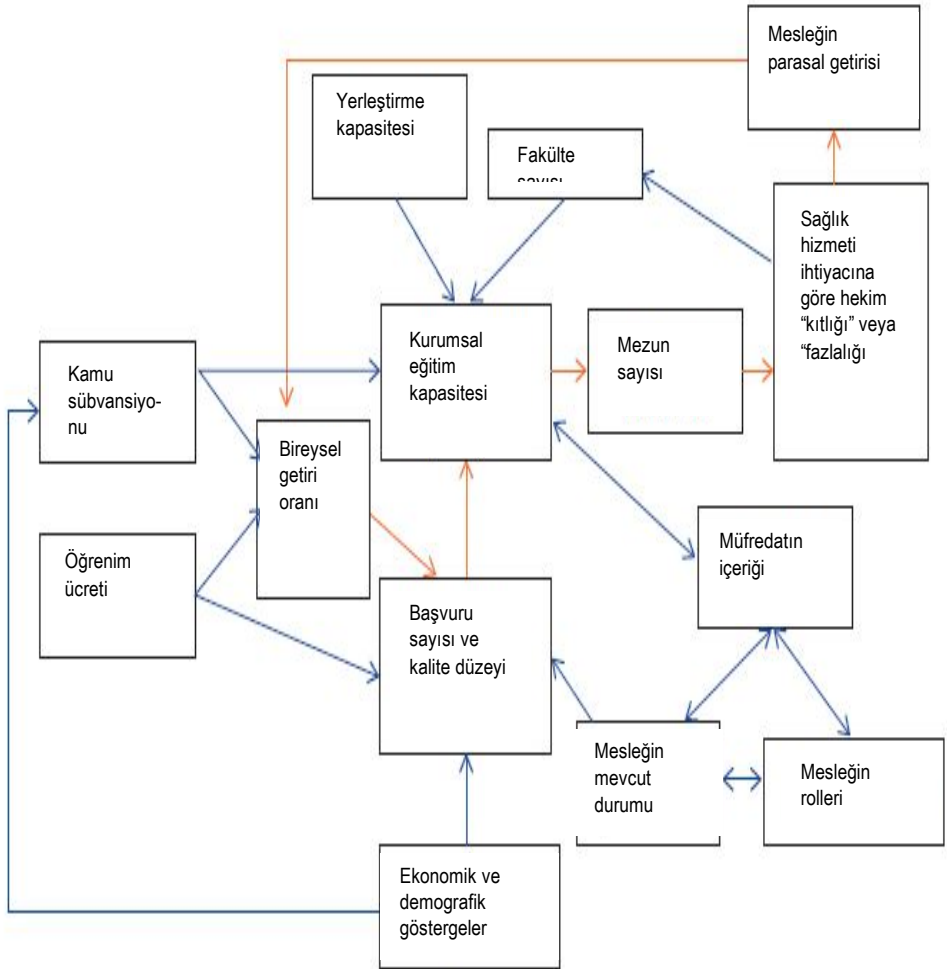
ABD’de mesleklerin iç getiri oranlarını kıyaslayan çalışmalar bulunmaktadır. Pratisyen hekimlik, diş hekimliği ve avukatlık mesleklerini kıyaslayan çalışmada, Burnstein ve Cromwell (1985), her düzey hekimlikte iç getirinin avukatlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Hekimlerin getirilerinin uzmanlaşmayla birlikte artış gösterdiği de görülmektedir. Bu noktada, daha önceki durumda benzer şekilde bir karar noktası ortaya çıkmaktadır. Düşük getirili ama daha erken bir pozisyon mu, yoksa daha yüksek getirili ama uzmanlık eğitimi gerektiren bir süreç sonunda elde edilecek getiriler mi tercih edilecektir. Bhattacharya ve arkadaşlarının (2013), diğer çalışmalardan derleyip aktardıkları veriler, her durumda, tıpta uzmanlaşmanın getirisinin daha yüksek olduğu yönündedir. Bir nöroloji doktorunun ortalama haftalık çalışma süresi 58 saat, saatlik ücreti 132\$ iken, dahiliye doktoru için bu değerleri 57 saat ve 50\$ olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla, uzmanlaşma ve ciddiyet seviyesi arttıkça getirinin arttığı görülebilmektedir.

Uzman hekimlerin daha yüksek getiriler elde etmelerinin muhtemel sebepleri sıralandığında; daha uzun süre çalışma, daha uzun süre eğitim, daha erken emeklilik ve uzmanların daha yetenekli olması gibi unsurlar sayılabilmektedir. Ancak Bhattacharya tarafından, bu faktörlerin uzmanlık eğitiminin iç getirisi üzerindeki açıklama gücünün çok düşük olduğu ifade edilmektedir.. Getiri farkının sebebi tam olarak tespit edilememiş olsa da, bu noktadaki belirleyicinin uzman hekim olma yönündeki engeller sonucu, piyasada hekime atfedilen değer yüksek olduğu yönündedir.

#### 4. Tıp Eğitimi ve Sağlık Hizmetleri Pazarı

Tıp eğitiminin, sağlık hizmeti arzı üzerinde belirleyici bir etkisi bulunmaktadır. Dünya genelinde incelendiği zaman, eğitimin sübvansede edilme düzeyi, öğrenim ücretleri, tıp eğitimi veren kurumların kapasiteleri ve bireylerin eğitiminden beklentilerinin mezun sayısını belirlediği; bu sürecin devamında ise sağlık sistemindeki hekim kıtlığı veya fazlalığı gibi olguların ortaya çıktığı gözlenmektedir.

**Şekil 3. Tıp Eğitimi ve Hekim Arzı İlişkisi (Kaynak: McPake vd., 2015)**



- 1. Tıp Öğrencilerinin Profili (cinsiyet, yaş, geldikleri coğrafya, yaşam koşulları vb.)**
- 2. Temel Tıp Eğitimi Sonrası Kariyer Yolculuğu (pratisyen hekimlik, uzmanlık, kamu-özel hastane, bireysel poliklinik gibi)**
- 3. Dünyada ve Türkiye Doktorlarının Çalışma Koşulları ve Gelirleri**

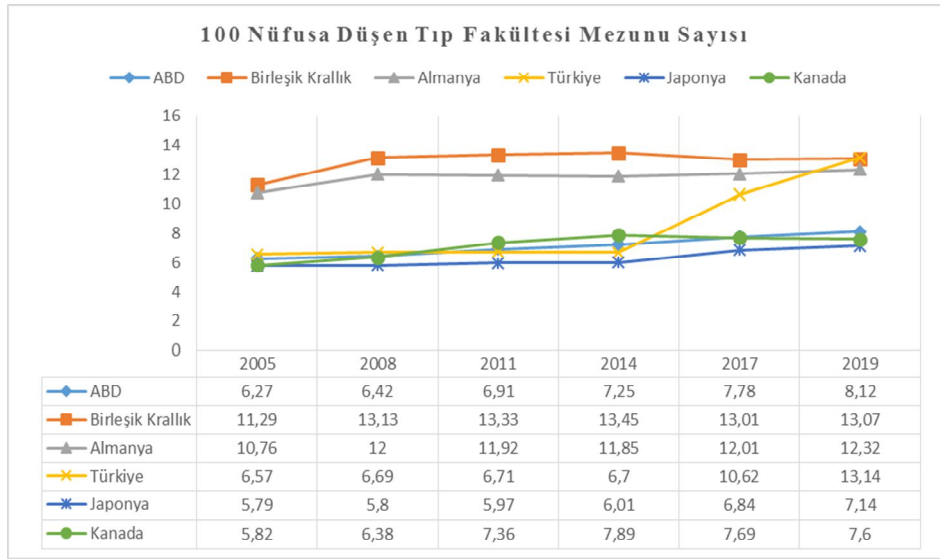
#### **4. Dünya ve Türkiye’de Doktor İstatistikleri (doktor sayıları, uzmanlık alanlarına göre dağılımları, kamu-özel sektör dağılımları, doktor başına nüfus vb.)**

Tıp eğitimi alıp almama kararının bireysel getiri oranı ile değerlendirildiği ifade edilmiştir. Bireysel getiri oranının belirleyicileri arasında; öğrenim ücretleri, mezuniyet sonrası finansal getiriler ve tıp eğitimine yönelik sübvansiyonlar yer almaktadır. Bir aday öğrenci, öğrenciliği boyunca katlanmak durumunda olduğu maliyetleri ve eğitim sürecini seçmiş olmasından dolayı vazgeçmiş olduğu diğer gelirleri (alternatif maliyet), kamunun eğitim için sağladığı imkanlar ve gelecekteki getirilerinin bugünkü değeri ile karşılaştırmaktadır. Böylece tıp eğitimi alıp almama kararı vermektedir. Tıp eğitimine olan talep ise, kurumsal altyapının önemli bir belirleyicisidir. Eğitim kapasitesi, eğitim talebi çerçevesinde; müfredatın yeterliliği, kurum-derslik kapasitesi ve ülkenin ekonomik-demografik göstergeleri çerçevesinde şekillenmektedir. Eğitim kapasitesi, mezun sayısının temel belirleyicisi konumundadır. Tüm süreç sonunda, hekim arzının yeterli veya yetersiz olduğu kararı, sağlık hizmetine olan talep veya ihtiyaç düzeyi ile açıklanmaktadır.

Kimi ülkelerde belirli branşlarda da olsa hekim azlığı görülebilmektedir. 2008 yılında Yeni Zelanda’da yapılan bir çalışmada, birinci basamak sağlık hizmetlerinde, kırsal kesimdeki hekimlerin yaş ortalamalarının oldukça yüksek olması ve yeni yetişmekte olan hekimlerin bu bölgelerde çalışmak istememesi sebebi ile bir hekim azlığı sorunu yaşandığını raporlamaktadır (Goodyear-Smith ve Janes, 2008). Kanada’da hekim sayısının yetersizliği üzerine yapılan bir çalışmada; hekim arzının büyümesine engel olan politikalar, birinci basamak sağlık hizmetlerine yetersiz hekim istihdamı, kırsal bölgelerde hekim kıtlığı, hekimlerin değişen beklentileri ve demografik özellikleri şeklinde dört temel faktörün tanımlandığı görülmektedir. Özellikle hekim arzı ile ilgili konularda; eğitim sürecinin maliyetli olması, kırsal bölgelerde çalışmanın finansal getirilerinin hekimler tarafından düşük görülmesi gibi alanların iyileştirme gereken alanlar olduğu ifade edilmiştir (Malko veHuckfeldt, 2017). 2020 yılında yapılan başka bir çalışma ise, tıp eğitimi reformları ile kırsal bölgelerdeki hekim kıtlığının ilişkisini incelemiştir. İlgili çalışmada, tıp eğitimi müfredatının, bireyleri daha donanımlı hastanelerin olduğu şehirleşmiş bölgelerde çalışmaya sevk ettiği ifade edilmiştir (Moehling vd., 2020). Bahsedilen çalışmaların ilgili alanları ve bulguları da göstermektedir ki hekim arzı, eğitim sistemi, eğitimin maliyetleri ve eğitim sonrası getiri beklentileri üçgeninde şekillenmektedir.



Yıllar itibari ile tıp fakültesi mezunlarının nüfusa oranı incelendiği zaman, 15 yıllık bir periyotta birçok ülke için küçük çapta artışların meydana geldiği görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tıp fakültesi mezunlarının 100 kişideki oranının 2005 yılı için 6,27 iken, bu oran 2019 yılında 8,12'ye ulaşmıştır. Bu değerler Birleşik Krallık için sırasıyla 11,29 ve 13,07, Almanya için 10,76 ve 12,32'dir. İki büyük Avrupa ülkesinde tıp fakültesi mezunlarının nüfusa oranlarının, Avrupa dışındaki ülkelere göre yüksek olduğu görülmektedir. Japonya ve Kanada'da bu değerler 5,8 ile 7,6 arasında ilerlemiştir. Türkiye'de ise 2005 yılı için 6,57 olan değer, 2019 yılında 13,14'e ulaşmıştır.



**Grafik 1. Seçilen Ülkelere Göre Tıp Fakültesi Mezun İstatistikleri**

**Kaynak:** OECD Statistics

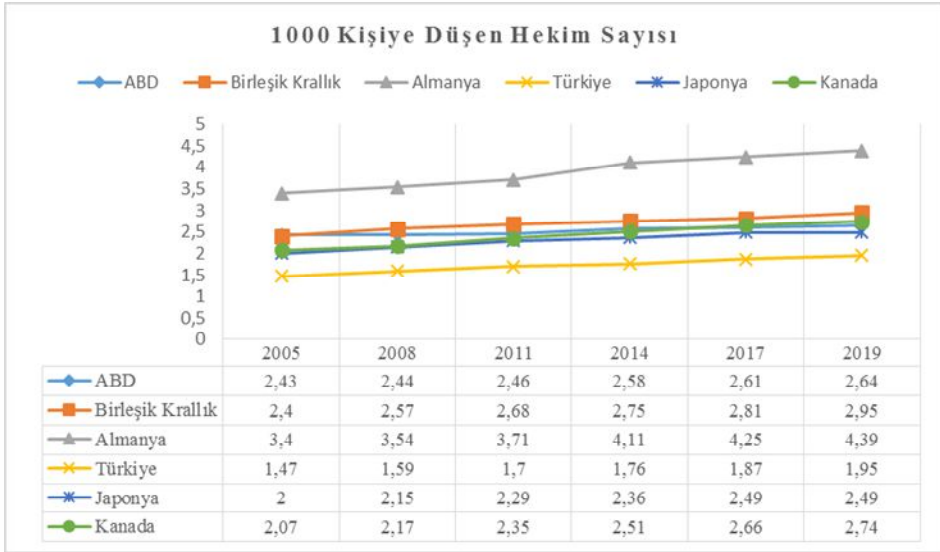
Türkiye'de 2002 yılında 14 olan tıp fakültesi sayısı, 2015 yılında 43'e, 2019 yılında 76'ya ulaşmıştır. 2002 yılında 813 tıp fakültesi mezunu verilmişken, bu sayı 2019 yılında 3.119'a ulaşmıştır. Ayrıca tıp fakültelerinde öğretim üyesi sayısında da büyük artışlar meydana gelmiştir. 2002 yılında 605 olan tıp fakültesi öğretim üyesi sayısı, 2015 yılında 1.636, 2019 yılında ise 2.118'e çıkmıştır.

**Tablo 2. Türkiye Tıp Fakültesi İstatistikleri, 2002-2019**

Yıllar	Fakülte Sayısı	Öğretim Üyesi Sayısı	Mezun Sayısı
2002	14	605	813
2015	43	1.636	1.710
2016	46	1.541	2.128
2017	50	1.723	2.584
2018	63	1.930	2.980
2019	76	2.118	3.119

**Kaynak:** Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2019

1000 nüfusa düşen hekim sayısı incelendiği zaman, seçili ülkeler arasında Almanya'da en yüksek olduğu görülmektedir. 2005 yılında 1000 kişiye düşen hekim sayısı 3,4 iken, bu oran 2019 yılında 4,39'a ulaşmıştır. Bu oranlar ABD ve Birleşik Krallık için, 2,4 ile 2,95 arasında bir değişiklik göstermiştir. Japonya ve Kanada'da ise 1000 kişiye düşen hekim sayısının daha küçük bir artış gösterdiği ve 2 seviyelerinde kaldığı görülmektedir. Türkiye ise nüfusa oranla hekim sayısı en düşük olan ülkelerden biridir. 2005 yılında 1000 nüfusa 1,47 hekim düşerken bu oran, hekim sayısındaki artış ile birlikte 2019 yılında 1,95 seviyesine ulaşmıştır.

**Grafik 2. Seçilen Ülkelere Göre 1000 Kişiyeye Düşen Hekim Sayısı**

**Kaynak:** OECD Statistics

Tıp eğitimi sonrası kariyer yolunun analiz edilmesi adına, mevcut durumda ülkedeki pratisyen ve uzman hekimlerin dağılımı incelenmiştir. Daha önce belirtildiği üzere uzmanlaşma, gelir artışının ve pozisyon gücünün kayda

değer bir gelişim gösterdiği bir olgudur. Dolayısıyla tıp fakültesi mezunlarının uzmanlaşma yönünde eğilimleri güçlü bir düzeydedir. Bunun yanı sıra, artan teknoloji ve tıbbi tedavi süreçlerindeki gelişmeler, sağlık sistemlerinin daha karmaşık vakalar ile daha tipik vakalar arasında bir ayırım yapmasına ve kaynak tahsisatını buna göre şekillendirmesine sebep olmaktadır. Hastalık yollarının değişmesi ve tedavi süreçlerinin gelişmesi, sistemi bir uzmanlaşmaya doğru yönlendirmektedir.

**Tablo 3. Seçilmiş Ülkelere Göre Pratisyen ve Uzman Hekim İstatistikleri, 2019**

Ülke	Pratisyen Hekim		Uzman Hekim	
	Sayı	%	Sayı	%
ABD	100.801	11,64	765.515	88,36
Birleşik Krallık	51.096	25,97	145.367	73,87
Almanya	83.633	22,91	281.467	77,09
Türkiye	46.843	35,47	85.199	64,53
Kanada	49.670	47,49	54.919	52,51

**Kaynak:** OECD Statistics

Seçili ülkeler incelendiği zaman, ilgili ülkelerin tamamında uzman hekim sayısının daha yüksek olduğu görülmektedir. ABD'deki hekimlerin neredeyse %89'luk bir kısmı uzman hekimdir. Bu oran Birleşik Krallıkta %73,87 düzeyindedir. İngiltere'de bu oranın yüksek olmasının önemli bir belirleyicisi, birinci basamak hizmetlerinde uzmanlaşmanın olmasıdır. Aile hekimliği bir uzmanlık alanıdır. İngiltere birinci basamak odaklı bir sağlık sistemine sahiptir. Bu sistemde, aile hekiminin (general practitioner-GP), bireylerin sağlığından birincil derecede sorumlu olma, ihtiyaç halinde bir sağlık hizmeti satın alıcısı gibi davranıp ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerine yönlendirme görevleri mevcuttur. Dolayısıyla, sistem içinde yer alan hekimlerin büyük bir çoğunluğu uzman hekim statüsündedir. Uzman hekim oranı Türkiye ve Kanada için görece olarak daha düşük olmasına rağmen, %50'nin üzerindedir. Türkiye'deki toplam hekim sayısının %64,53'ü uzman hekimdir. Kanada'da ise bu oran %52,51'dir.

## Referanslar

- Adamo G. (2003). Simulated And Standardized Patients İn Osces: Achievements And Challenges 1992-2003; *Medical Teacher*; 25:262-70.
- Adashi, E.Y., Gruppuso, P.A. (2010). "Commentary: The Unsustainable Cost of Undergraduate Medical Education: An Overlooked Element of U.S. Health Care Reform." *Academic Medicine Journal of the Association of American Medical Colleges*. 85(5): 763-65.
- Ağırakça, A. (2004). İslâm Tıp Tarihi – Başlangıçtan XII./XIII. Yüzyıla Kadar, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Aydın, M., (2013). Kurumlar Sosyolojisi, İstanbul ,Açılım Kitap.
- Başer, A. (2017). Atatürk'ten Günümüze Tıp Eğitimi. *Tıp Eğitimi Dünyası*, 48.
- Bayat A. H. (2002). Medicine in the pre-Islamic Central Asian Turkish world. *History of Medicine, Pharmacology, Veterinary Medicine in Anatolia and Turkik Cultures*. 38th International Congress on History of Medicine. 49-68.
- Benli, A.R. İnci H. Cebecik, A. Sunay, D. (2018). Türkiye'de Tıp Fakülteleri Temel Tıp Bilimlerinin Ders Saatleri ve Akademisyen Sayılarının Karşılaştırılması. *Tıp Eğitimi Dünyası*, 51.
- Bhattacharya, J., Hyde, T., Tu, P. (2013). *Health economics*. Palgrave Macmillan International Higher Education.
- Bicknell J.W., Beggs A.C., Tham P.V., (2001). Determining the full cost of medical education in Thai Binh, Vietnam: a generalizable model. *Oxford University Press Health Policy and Planning* 16 (4) 412-420
- Bonnard. A. (2004). Antik Yunan Uygarlığı I-II-III. Tercüme: Kerem Kurtgözü. İstanbul: Evrensel Basım Yayın
- Budakoğlu, I. İ., Kıyak, Y. S., Coşkun, Ö. (2020). Tıp Fakültesine Başvurudan Meslek Hayatına: Tıp Öğrencisinin Ülkelere Göre Eğitim ve Kariyer Serüveni From Medical School Application to Professional Life: Education and Career Journey of Medical Students. 19(59):5-17.
- Bulut A. (2003). Bir Haber: Ulusal Çekirdek Eğitim Programı Oluşturuldu. *Tıp Eğitimi Dünyası*;13(13). 3.
- Çetin K, Gülseren HÖ. Cumhuriyet dönemi eğitim stratejileri. *Milli Eğitim Dergisi*. 2003; 160:1-20
- Davis Mh. (2003). Osce: Dundee Experience. *Medical Teacher*; 25:255-61
- Dolmants D, Gijsselaers W, Moust J, Grave W, Wolfhagen I, Vleuten C. (2002), Trends in Research On The Tutor in Problem-Based Learning: Conclusions And Implications for Educational Practice And Research, *Medical Teacher*, 24:173-180.
- Doroghazi, R. M., Alpert, J.S. (2014). A Medical Education as an Investment: Financial Food for Thought." *American Journal of Medicine*.
- Finucane P., McCrorie P. (2010). Cost-effective undergraduate medical education. In: Walsh K. *Cost Effectiveness in Medical Education*. New York. Cornwall UK.
- Flexner A. (2006). Flexner Raporu, Carnegie Foundation, <http://www.carnegiefoundation>.

- Friedrich, j. (2000). Kayıp Yazılar ve Diller. Tercüme: Recai Tekoğlu. İstanbul: Arkeoloji ve Sanat Yayınları
- Gil-Rojas, Y., Gil-Tamayo, S., Mosos, J. D., Hernández, F., Castañeda-Cardona, C., Lasalvia, P., & Rosselli, D. (2018). How much does it cost to train a physician in Colombia?. *Revista Ciencias de la Salud*, 16(2), 219-236.
- Gonzalo JD, Thompson BM, Haidet P, Mann K, Wolpaw DR. A (2017). Constructive Reframing of Student Roles and Systems Learning in Medical Education Using a Communities of Practice Lens. *Academic Medicine*.
- Goodman CJ, Musgrave GL. (2002), "The Flexner Report", <http://www.ncpa.org/w/w67.html>. 21-7-2002
- Goodyear-Smith, F., & Janes, R. (2008). New Zealand rural primary health care workforce in 2005: more than just a doctor shortage. *Australian Journal of Rural Health*, 16(1), 40-46.
- Gutas. D. (2003). Yunanca Düşünce Arapça Kültür, Bağdat'ta Yunanca-Arapça Çeviri Hareketi ve Erken Abbasi Toplumu. Tercüme: Lütfü Şimşek. İstanbul: Kitap Yayınevi
- Gündüz. A. (2002). Mezopotamya ve Eski Mısır: Bilim, Teknoloji, Toplumsal Yapı ve Kültür. İstanbul: Büke Yayınları
- İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tarihçesi (2021). <https://istanbuliptanitim.istanbul.edu.tr>
- Jha N, Premarajan K, Nagesh S, Khanal S, Thapa L.(2003). Five-star Doctors for the 21st Century: A BPKIHS Endeavour for Nepal.
- Jones, R. F., & Korn, D. (1997). On the cost of educating a medical student. *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges*, 72(3), 200-210.
- Kerr, J. R., Brown J.J.. (2006). "Costs of a Medical Education: Comparison with Graduate Education in Law and Business." *JACR Journal of the American College of Radiology*.
- Malko, A. V., & Huckfeldt, V. (2017). Physician shortage in Canada: a review of contributing factors. *Global J Health Sci*, 9(9), 68-80.
- McPake, B., Squires, A., Agya, M., & Araujo, E. (2015). The economics of health professional education and careers: insights from a literature review. World Bank Group.
- Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi- Ulusal Çekirdek Programı [https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim\\_ogretim\\_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-cekirdek-egitimi-programi.pdf](https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-cekirdek-egitimi-programi.pdf)
- Moehling, C. M., Niemesh, G. T., Thomasson, M. A., & Treber, J. (2020). Medical education reforms and the origins of the rural physician shortage. *Cliometrica*, 14(2), 181-225.
- Musal B, Akalın E, Kılıç O, Esen A, Alici E. (2002) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Probleme Dayalı Öğretim Programı, Süreçleri Ve Eğitim Yönlendiricilerinin Rolü. *Tıp Eğitimi Dünyası*;9(9). 4.
- Ng, C. L., Tambyah, P. A., & Wong, C. Y. (2009). Cost of medical education, financial assistance and medical school demographics in Singapore. *Singapore medical journal*, 50(5), 462.

- Nişanyan, S., (2004). Sözlerin Soyağacı – Çağdaş Türkçenin Etimolojik Sözlüğü, 2. Basım, İstanbul, Adam Yayınları. OECD, (1997), Regulatory Reform and Professional Business Services, Report on the Regulatory Report, Vol.: I, Sectoral Studies.
- Otto P. Hengen. (1973). Eski Mısır'da ilkel tıp. Image Roche. İstanbul, sa. 15, s. 17-25.
- Özdemir, Turan S. (2005). Tıp Eğitimi Ve Standartlar. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 31 (2) 133-137.
- Pettett, G. (2011). The economics of medical education: A dismal science with a dismal prognosis. Missouri medicine, 108(5), 313.
- Sayek İ, Odabaşı O. Türk Tabipleri Birliği Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Raporu 2010. 2010
- Sezgin F. (2004). İslâm Kültür Dünyasının Bilimler Tarihindeki Yeri. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Forumu
- Yakıt, İ., (2010). Tıp Felsefesi ve Etiği Üzerine, Ankara, Ötüken Yayınları.
- Yiğitler, C. (2003) Tıbbın Babası Hippokrates. İstanbul: Merck Sharp&Dohme

# İLAÇ EKONOMİSİ

*Dr. Özge Gülmez<sup>1</sup>*

## Sağlık Ekonomisi Kavramı

Sınırsız olan insan ihtiyaçlarının mevcut olan kıt kaynaklar ile karşılanmasını inceleyen bilim dalı, ekonomidir. Ayrıca ekonomi, insanların iktisadi davranışlarını inceleyen bilim dalıdır. Ekonomi alanında;

- İhtiyaçlarını karşılamak isteyen insanlar,
- İhtiyaçları karşılayacak mal ve hizmetler,
- Mal ve hizmetlerin üretim sürecinde kullanılacak kıt kaynaklar ile bu faktörler arasındaki ilişkilere cevap aranmaktadır (Özsarı, 2013).

Faktörler arasındaki ilişkilere yanıt aranırken, ürün ve hizmet üretimine yönelik, üç önemli soruya yanıt aranmaktadır.

1. Ürün ve hizmetler ne miktarda üretilmelidir?
2. Ürün ve hizmetler hangi teknolojik yöntemler ile üretilmelidir?
3. Ürün ve hizmetler kimler için üretilmelidir?

Ürün ve hizmet üretiminde bu sorulara yanıt aranmasının temel nedeni, ekonomi biliminin; kural koyucu, tüketici ve üretici arasındaki ilişkiler temeline dayanan bir değerlendirme sürecini içermesidir. İstek ve ihtiyaçlarını karşılayabilmek için ürün ve hizmetleri alıp kullanan ekonomik birimler, tüketici olarak tanımlanırken üretim faktörlerini kullanarak ürün ve hizmet üreten birimler üretici olarak tanımlanmaktadır. Üreticilerin temel amacı karını maksimize etmek iken tüketicilerin temel amacı, faydalarını maksimize etmektir (Lee, 2019)

Üretici ve tüketici arasındaki dengenin nasıl sağlanacağı ve üretim faktörlerinin nasıl kullanılacağını araştıran ekonomi biliminde, faktör sahibi kavramı ile ürün ve hizmetlerin üretiminde kullanılan kıt kaynakların mülkiyetinin kimin elinde olduğu anlaşılmaktadır. Üretim faktörleri:

- İşgücü (emek); ürün ve hizmet üretimi için gerekli fiziksel ve zihinsel çabayı,

---

<sup>1</sup> Adli Tıp Uzmanı Doktor Özge Gülmez-Uşak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi-Adli Tıp Kliniği-Orcid No:0000-0002-1462-0871

- Sermaye; para, makine, araç-gereç, bina vb.
- Toprak; doğal kaynaklar
- Girişim; yatırımdır (Kısa, 2017).

Ekonomi bilimi, kıt olan kaynakların verimliliğinin yükseltilmesi ve etkili bir şekilde kullanımı ile ilgilenmektedir. Ekonomi bilimi için geçerli olan bu amaç sağlık ekonomisi için de geçerlidir. Sağlık ekonomisi; hizmet üretimi için bir araya getirilmiş olan kıt kaynaklardan (emek, kapital, malzeme) maksimum düzeyde çıktı sağlanması için gerekli olan faaliyetleri içermektedir.

Sağlık hizmetlerinin temel amacı; bireylerin ve toplumun genelinin hastalıklardan korunması, hastalıkların teşhis ve tedavisi, rehabilitasyonu, sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi ve sağlık hizmetlerine ulaşımın sağlanmasıdır. Toplumda var olan hastalıkları önlemek ya da mevcut hastalıkları tedavi etmek amacıyla gerçekleştirilen sağlık hizmetleri, toplumsal açıdan olumsuz olan bir durumu ortadan kaldırarak daha üretken bir toplum yaratmayı hedeflemektedir (Somuncuoğlu, 2012). Sağlık hizmetleri, ikame edilememe, emeğin yoğun olması, ertelenememe, arz ve talep eşitsizlikleri, uzmanlaşma seviyesinin yükselişi, bilgi asimetrisi, hizmet üretiminin stoklanamaması gibi özellikleri sebebiyle diğer mal ve hizmetlerden ayrılmaktadır. Ancak bir üretim sürecinde olduğu gibi sağlık hizmet üretiminde de üretim faktörlerinin yani belirli girdilerin kullanılması gerekmektedir. Sağlık hizmetlerinin üretim faktörleri; işgücü (doktor, hemşire, laborant, diş hekimi, yardımcı sağlık personeli vb.), beşeri sermaye, hizmet sunumunda kullanılan araç-gereç, bina, tıbbi malzeme ve ilaçları içeren fiziksel sermayedir (Tokalaş, 2006).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde; sağlık hizmetlerine ayrılan kaynakların artması ve sağlık hizmet üretiminde bu kaynakların verimli kullanılması gerekliliği, sağlık ekonomisinin son 30 yıl içerisinde bilim dalı olarak ortaya çıkmasını sağlamıştır. Sağlık alanında görülen hızlı büyüme, hizmet alıcıların cepten ödeme miktarlarındaki azalma, hizmet sunumu ve finansmanın aynı örgütte bütünleşmesi, ayaktan ve yatarak tedavi sunan kurum sayısındaki artış, sigortalardaki gelişme, teknolojik gelişmeler ve kaliteli hizmete yönelim gibi sebepler ülkelerin sağlık sistemini yeniden yapılandırmasını ve kaynakların tahsisinde, ekonomi biliminin temellerinden faydalanmasını gerekli kılmıştır.

Sağlık alanında yaşanan gelişmeler, tıbbin ilerlemesi, verilen hizmet çeşitliliğinin artması ve bireylerin, sağlığı ve sağlıklı bir toplum anlayışını kabul etmesi sonucunda sağlık çıktılarını yükseltmek için kaynak arayışına girilmiştir. Gelişmelere paralel olarak sağlık hizmetlerinde kaynakların etkin kullanılması gerektiği fikri yaygınlaştıkça sağlığın sosyal bir olay olduğu kadar ekonomikte bir olay olduğu görüşü hâkim olmaya başlamıştır. Bu durum sonucunda sağlık



hizmetleri ile ekonomi arasında ilişkiyi sağlayan yeni bilim dalı olarak sağlık ekonomisi gelişmiştir (Akın, 2007). Sağlık ekonomisi bilimi dalı, sağlık hizmet üretiminin girdisi olan kıt kaynaklar ile uğraşmaktadır. Kaynakların kıt olmasının ana nedenlerini ve mevcut kaynaklar ile en iyi sağlık çıktısını elde etmek için neler yapılması gerektiğini çalışma alanının temel sorusu olarak kabul etmektedir (Sur, 2011).

Sağlık ekonomisinin bir diğer tanımlaması ve amacı; sağlık sektöründe yer alan kıt kaynakların en ekonomik şekilde kullanılması ile en yüksek faydayı sağlayacak sağlık hizmetini üretmek, üretilen sağlık hizmetini toplumu oluşturan bireyler arasında eşit şekilde paylaşmaktır (Deloitte, 2008). Çünkü sağlık harcamalarındaki hızlı artış, toplumsal bir problem oluşturmaktadır. Bu nedenle kaynakların etkin kullanımı, kaynakların kullanılacağı alanların önceliklendirilmesi, kaynakların kullanım tarzının ve sonuçlarının analiz edilmesi oldukça önem kazanmıştır.

Sağlık ekonomisi bilim dalı;

- Sağlık sektöründeki kanuni düzenlemeler,
- Kişiler ile toplumun sağlığını etkileyen düzenlemelerin iktisadi olan sonuçları,
- Sağlık politika oluşumu,
- Politika çıktılarının değerlendirilmesi,
- Sağlık hizmet üretiminde ve sunumunda kaynakların etkin kullanımı,
- Sağlık hizmetinin yaygınlığının artırılması,
- Sağlık hizmetinin sürekliliğinin sağlanması,
- Sağlık hizmetinden elde edilen faydanın artırılması gibi amaçlar ile sağlık hizmetlerinin finansmanının, arzının ve talebinin; yönetsel, organizasyonel ve insan gücü boyutunda yeniden ele alınması ve geliştirilmesi faaliyetlerini kapsamına almaktadır (Witter, 2002).

Sağlık ve sağlık hizmetlerinde arz ve talep oldukça önemli kavramlardır. Sağlık hizmetlerinin üretim yönünü arz oluştururken talep, tüketim yönünü oluşturmaktadır. Sağlık hizmetleri arzının temel unsurları; sağlık hizmeti için ayrılmış olan kaynaklar, üretim maliyetleri, üretim teknikleri, alternatifleri, sektör ve piyasa yapısı, kar amacı gütmeyen sağlık işletmelerinin varlığı, finansman tarzı vb.dir. Sağlık hizmetleri talebinin temel unsurları ise toplum ve bireylerin gelir durumu, sağlık hizmetlerine bakış açısı, sağlıklı davranış biçimi, talebe etki edebilecek piyasa şartları vb.dir (Dağlı, 2006). Sağlık ekonomisi, sağlık hizmetleri arz ve talebinin piyasa koşullarında nasıl karşılandığını ve değişim sürecinin nasıl olduğunu ortaya koyan yaklaşımdır. Çünkü sağlık hizmetleri

piyasası, diğer mal ve hizmet üreten piyasalara göre farklılık göstermektedir. Sağlık hizmetleri piyasasında, kişilerin hastalandığı anda veya hastalığa karşı kendisini korumak istediği anda kendi isteği dışında mal ve hizmet satın alması gerektiği için özgürlüğü oldukça kısıtlıdır. Kişiler, kendi hastalıkları veya sağlıkları konusunda hangi sağlık hizmet çeşidini alacağına hekimin karar vermesini beklemektedir (Campbell ve ark. 2000). Sağlık hizmetlerinde de arz ve talep, piyasada karşı karşıya gelmektedir ancak diğer ürün ve hizmetlerden farklı koşullar mevcuttur. Sağlık hizmetleri piyasasının kendisine has özellikleri olması sebebiyle arz-talep mekanizması tam olarak işlememektedir. Sağlık hizmetlerinin tamamen piyasaya bırakılması durumunda sorunlar yaşanacak ve eksik rekabet şartları oluşacaktır. Sağlık hizmetlerinde piyasa başarısızlığı olarak karımıza çıkan bu durumun ana sebepleri:

- Satıcı azlığı,
- Arz ve talep arasındaki dengesizlikler,
- Tüketicilerin tam bilgiye sahip olmaması (bilgi asimetrisi)
- Sağlık hizmet sunucuları arasında ki monopol oluşumlar,
- Piyasaya girişte yer alan kısıtlamalar,
- Sağlık hizmetlerinde homojenliğin sağlanamamasıdır.

Sağlık ekonomisinde, arz ve talebin yanı sıra sağlık finansman da önemli bir konudur. Çünkü sağlık ve sağlık hizmetlerine yönelik sağlık harcamaları gün geçtikçe artmakta ve ülkeler milli gelirlerinin büyük bir kısmını sağlık harcamaları için ayırmaktadır. Bu durumun bir sonucu olarak da sağlık hizmetleri finansmanı sürekli olarak gündeme gelmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan bütün ülkelerde genel olarak tartışılan konu yetersiz finansmandır (Yalçın ve Yıldırım, 2001).

Sağlık hizmet sunumunda, bireylerin ve toplumun finansal yönden hizmete ulaşımını sağlamak için sürekli kaynak sağlamak, sağlanan kaynakları etkin ve verimli bir şekilde kullanmak, finansmanda hakkaniyeti sağlamak ve bireylerin bu süreçte yoksullaşmasını önleme amacı güdülmektedir. Ayrıca artan sağlık hizmet talebini karşılamak üzere gelişen teknolojiyi satın almak ve nitelikli işgücü istihdam etme çabası da sağlık harcamalarını arttırmaktadır. Bu nedenle sağlık hizmeti sunumunda rol alan kurumların giderlerinin düzenli olarak karşılanabilmesi için hangi finansal yöntemin ve kaynakların kullanılacağı da önemli bir konudur (Özer ve Şantaş, 2012).

Günümüz dünyasında sağlık hizmetlerinin finansmanında üç ana yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler;

- Vergilerden (Bütçeden-Beveridge modellemesi)
- Sosyal Sigorta (Primler- Bismarck modellemesi)

- Cepten ödemeler ya da özel sağlık sigortasıdır.

Bazı ülkelerde bu yöntemlerden yalnızca birisi kullanılırken bazılarında bu yöntemlerin karması kullanılmaktadır. Bu nedenle ülkeler hangi finansman yönteminden yararlanacağını hangi finansman stratejisini kullanacağını belirlerken bazı temel unsurlara dikkat etmelidir. Bu unsurlar; sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeyi, mali kapasite, uygulanabilirlik, hakkaniyet, eşitlik, arz-talep dengesi ve tüketici davranışlarıdır (Çelik, 2011).

Sağlık hizmet finansmanı, taraflar arasındaki kaynakların transferi olarak da açıklanmaktadır. Bu transferler sağlık hizmetlerinde diğer sektörlerle göre oldukça karmaşıktır. Çünkü sağlık hizmetlerinde sunuculara ödenen ücret, bireyler yerire üçüncü taraflar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Üçüncü taraf, bireylerin özel sağlık sigortası veya kamu sağlık sigortasıdır. Finansmanın en karmaşık kısmını oluşturan bu noktada farklı yöntemler ile toplanan fonlar, farklı finansal yöntemler aracılığı ile dağıtılmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde sınırlı olan kaynakların etkin şekilde kullanılmasında öne çıkan alanlardan biriside ilaçların akılcı bir şekilde kullanımınıdır. Bu nedenle ilaç alanında akılcı kullanımı desteklerken ilaç ile ilgili süreçlerin ekonomik değerlendirilmesinin de gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda sağlık ekonomisinin bir alt dalı olarak gelişen farmakoekonomi, maliyet-etkililik, maliyet-yararlanım, maliyet-fayda ve maliyet-minimizasyon gibi değerlendirme yöntemlerini kullanarak bir tedavi yöntemini, bir farmasötik ürünü alternatifleri ile kıyaslayarak, sonuçların araştırılmasını sağlayan bir disiplindir. Farmakoekonomi biliminin temel olarak iki alanı mevcuttur. Bunlardan ilki ekonomik değerlendirme ikincisi ise ilaç pazarının düzenlenmesidir. Ayrıca günümüzde farmakoekonomi, ilaç pazarında önemli bir unsur olan geri ödemelerin gerçekleştirilmesi içinde kullanılmaktadır (Yeğenoğlu ve Emre, 2004).

## İlaç Ekonomisi

İlaç sanayi, sağlık hizmetlerinin en önemli parçasından birisidir. Beşeri ve veterinerlik hizmetlerinde koruyucu, tedavi edici ve besleyici nitelikteki sentetik, bitkisel, hayvansal ve biyolojik kaynaklı kimyasal maddeleri farmasötik teknolojiye uygun olarak, bilimsel standartlara göre belirli dozlarda basit veya bileşik farmasötik şekiller haline getiren ve seri olarak üreterek tedaviye sunan bir sanayi dalıdır. İlaç sektörünün temel hedefi, ulusal ve uluslararası düzeyde rekabet edebilecek gücü edinmek, yaşam kalitesini arttıracak ve ülkenin ilaç ihtiyacını karşılayacak üretimi sağlamak olarak belirlenmiştir (DPT, 2001; TÜ-BİTAK, 2003)

Sağlık sektörünün en önemli unsurlarından birisi olarak dikkat çeken ilaç sanayi, insan ömrünün uzamasına olan katkısı ve kaliteli yaşama verdiği desteğin yanı sıra katma değeri yüksek ürün geliştirmesi ve üretmesi, yüksek eğitim seviyesinde personel istihdam etmesi, Ar-Ge faaliyetlerine önem vermesi, tıp ve eczacılık alanlarına yoğun teknolojik ve bilimsel yenilik ve katkı sağlaması açısından da önemli bir sektör olarak karşımıza çıkmaktadır. Sektörün en önemli özelliği Ar-Ge faaliyetleri için yüksek yatırım gerektirmesidir. Ar-Ge faaliyetleri sayesinde antibiyotikler keşfedilmiş, aseptik cerrahi uygulamaları bulunmuş, anestezi maddeleri geliştirilmiş, medikal teknolojiler ve teknolojilerin gelişimi desteklenmiş, vücutların görülmeyen bölgelerinde görüntüleme yapma gibi teknikler geliştirilmiştir (TİTCK, 2015). Ayrıca halk sağlığı hizmetleri kapsamında sunulan koruyucu sağlık hizmetleri, sağlık hizmetlerinin etkin sunumu da güçlü bir ilaç sanayi sektörünün varlığı ile mümkündür.

İlaç sektörü, ekonomik kalkınmaya sağladığı katkının yanı sıra savaş, ambargo ve epidemik hastalık gibi faktörler sırasında ülkenin ihtiyacını karşılayacak üretim bandına sahip nitelikte olmalıdır. Bu doğrultuda Türkiye İlaç Sektörü değerlendirildiğinde üretimin genellikle jenerik-eşdeğer ilaç üzerine yoğunlaşmış olduğu görülmektedir. Ancak ilaç etken madde üretimi de gerçekleştirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi çoğu ürünü nihai ürün şeklinde ithal etmektedir. İthal edilen ürünler genellikle ileri teknoloji gerektiren, implante edilen, değiştirilmiş salım özelliği gösteren, aşı, kanser, insülin, hormonlar ve radyonüklidler olarak karşımıza çıkmaktadır (Aaserud ve ark. 2006).

Türkiye piyasasına bakıldığında; sağlık hizmetlerinde artan maliyetler, tüketicinin istek ve ihtiyaçlarındaki değişim, tüketicinin bilinçlenmesi, özel işletmelerin piyasaya girişi ve sayılarının artış göstermesi, tüketici tatminsizlikleri, rekabet gibi unsurlar sebebiyle sağlık hizmetlerinde ve ilaç sektöründe ürün geliştirmek zorunlu olmuştur. Ar-Ge faaliyetleri yoğunluğuna göre sektörlerin dağılımı incelendiğinde ilca sanayinin başta geldiği görülmektedir. Ülkemizde genellikle eş değer ilaç/jenerik ilaç üretimi hakimdir.

Referans ilaç (Orijinal ilaç), yenilikçi firma tarafından patent koruması altında geliştirilerek pazara sunulan ilk üründür. İlaçların koruma süreleri bittikten sonra bu ürünler referans alınarak eşdeğer ilaçlar üretilmektedir.

Eş değer ilaç, koruma süresi biten referans ilaç ile aynı özelliklere sahip olan hastaların tedavisinde aynı etkiyi sağladığı bilimsel olarak kanıtlanan ürünlerdir. Dolayısı ile bir eşdeğer ilaç referansı ile aynı etkinlik, kalite ve güvenilirliktedir. Çünkü üretimi gerçekleştirilen eş değer ilaçlar, referans alınan ürünler ile aynı üretim sürecinden geçmektedir. Yalnızca referans ilaç üretiminde gerçekleştirilen canlılar üzerindeki deneyler ve klinik çalışmalar devre dışı bırakılmaktadır. Referans ilaç üreticisi tarafından gerçekleştirilen ve canlılar

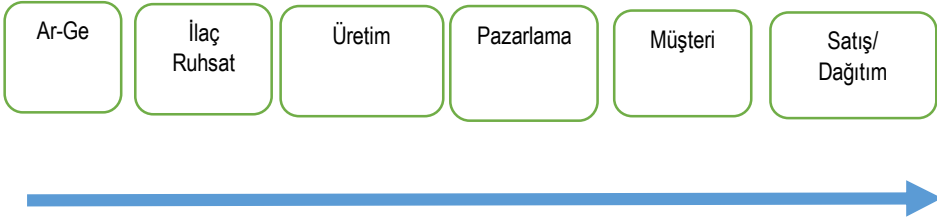
üzerindeki etkisi kanıtlanan klinik çalışmaların, eşdeğer ilaç üreticisi tarafından tekrarlanması halk sağlığı ve etik açıdan uygun görülmemektedir. Eşdeğer ilaçların, referans ilaç ile aynı etkiye sahip olduğu biyoeşdeğerlik çalışmaları ile kanıtlanmaktadır (Heller ve Rocklin, 2008).

Gelişmiş ülkelerde dahil olmak üzere birçok dünya ülkesinde 1980'li yıllardan beri jenerik ilaç üretimi yaygın olarak kullanılmaktadır. Gerçekleştirilen araştırma sonuçlarına göre Amerika Bileşik devletlerinde %63, Japonya'da %20.2, İngiltere'de %83 ve Türkiye'de %52.4 jenerik ilaç üretimi gerçekleştirildiği görülmektedir.

Jenerik ilaç üretimi, referans ilaç üretimine göre daha az maliyetlidir. Ayrıca kolay ulaşımının olması, yatırım ve istihdamı artırması ve ekonomiye katkı gibi faydaları da bulunmaktadır. Jenerik ilaç üretiminde Ar-Ge maliyeti, referans ilaca oranla oldukça azdır. Jenerik ilaç üreticilerinin pazara girişleri oldukça hızlıdır. Ancak jenerik ilaç üretiminin tüm bu faydalarına rağmen ilaç firmalarının orijinal ilaç üretimi gerçekleştirmeye çalışması gerekmektedir. Çünkü savaş, epidemik hastalıkların yaygınlığı gibi konularda ürün geliştirme zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Bu etkenlerin yanı sıra rekabette avantaj elde edilebilmesi için ürün geliştirme ve ürün çeşitlendirme oldukça önemlidir. Orijinal ilaç üretimi için sektörde Ar-Ge faaliyetlerine önem verilmesi gerekmektedir (Akpolat ve Altıntaş, 2012).

Üretimden başlayarak satışa kadar devam eden ilaç sanayinin değer zinciri aşağıdaki gibidir.

### Şekil 1. İlaç Sektörünün Değer Zinciri



İlaç sektöründen Dünya ülkeleri, konumlarına göre 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlardan ilki yenilikçi ilaç araştırma ve geliştirmeye dayalı faaliyet gösteren çok gelişmiş ilaç sanayisine sahip ülkelerdir. Bu ülkeler; ABD, İngiltere, İsviçre, Japonya, Hollanda, Almanya, İsveç, Belçika, Fransa'dır. İkincisi araştırma kapasitesine sahip ülkelerdir. Bunlar; Arjantin, Avustralya, Avusturya, Çin Danimarka, Hindistan, İrlanda, İspanya, İsrail, İtalya, Kanada, Kore Cumhuriyeti, Macaristan, Meksika, Portekiz ve Yugoslavya olarak sıralanmaktadır.

Üçüncüsü mamul ilaç ve etkin madde üreten ülkelerdir. Bu ülkelerde; Bahamalar, Bolivya, Brezilya, Bulgaristan Çek Cumhuriyeti, Endonezya, Küba, Mısır, Norveç, Polonya, Porto Riko, Romanya ve Türkiye olarak sıralanmaktadır. Sonuncusu ise mamul ilaç üreten ülkelerdir (IFPMA, 2012).

## İLAÇ SEKTÖRÜNE BAKIŞ

### *Makroekonomik Görünüm*

Günümüzde ABD ile Çin arasında süren ticari rekabet, 2019 yılının ikinci yarısında da küresel piyasaları oldukça etkilemiştir. G-20 zirvesinde ticaret müzakerelerinin devam etmesine yönelik alınan karara rağmen ABD'nin Eylül ayında Çin ürünlerine yönelik aldığı ilave gümrük vergisi kararı gerilimi yükseltmiştir. Küresel Ekonomik yavaşlama ve enflasyondaki durgunluk nedeniyle FED faizleri %2-2,5 aralığında çekmiştir. Eylül ayında gerçekleştirilen açıklamaya göre ABD ekonomisi yılın ikinci çeyreğinde %2.1 büyüme göstermiştir (AIFD, 2019).

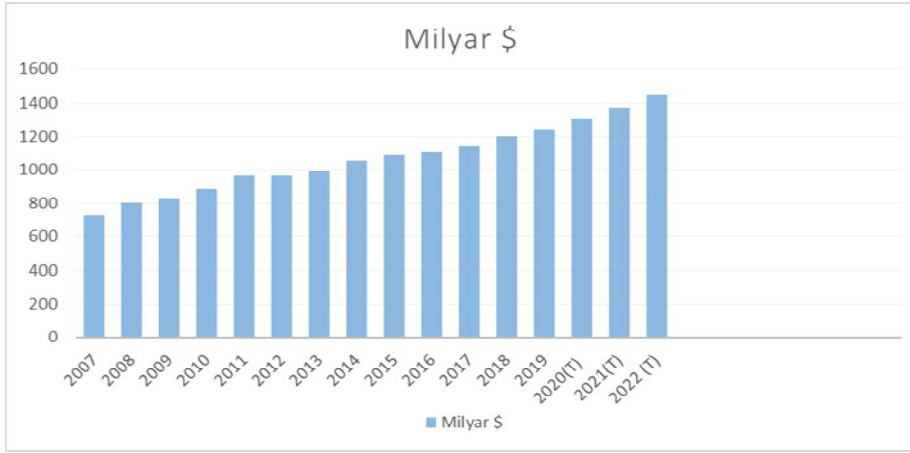
2019 yılının ikinci yarısında gelişmiş ülkelerin yanı sıra gelişmekte olan ülkelerde de faiz indirimi gerçekleştirilmiştir. Bu durum başta Asya ülkeleri olmak üzere gelişmekte olan ülke ekonomilerini olumsuz etkilemiştir. 2018 yılında %6,6 ile en az büyüme oranına sahip olan Çin, yılın ikinci çeyreğine gelindiğinde de %6,2'lik GSYH ile en düşük büyüme oranına sahip olmuştur.

Uluslararası Para Fonu (IMF), 2019 ve 2020 yılları için Küresel Ekonomik Görünüm raporunda büyüme tahminlerini 0,1 puan düşürerek sırası ile %3,2 ve %3,5 civarında açıklamıştır. Ayrıca ticaret hacmine yönelik tahminlerde de artış tahmini düşmüştür.

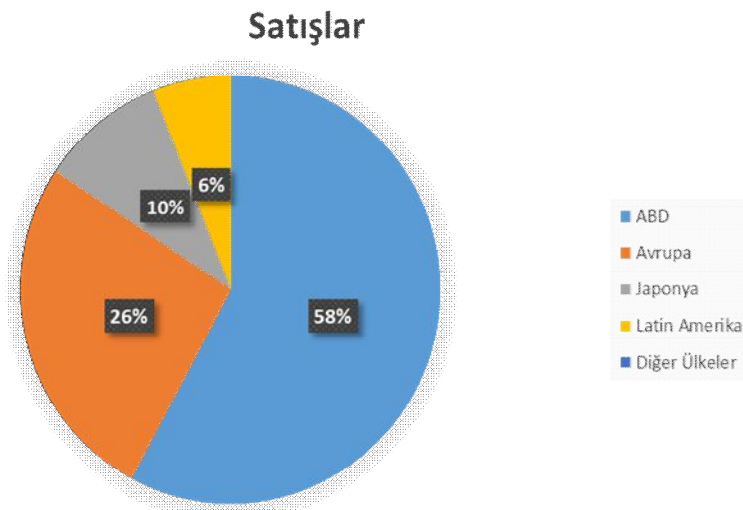
Türkiye ekonomisi, 2019 yılının ilk çeyreğinde beklentilerin aksine %2,6 daralmıştır. Büyüme destekleyen ihracat katkısı devam ederken iç talepte oluşan yavaşlama büyüme performansını aşağı yönde etkilemiştir. Merkez Bankası Temmuz ayında yayımlanan çeyreklik enflasyon raporunda 2019 sonu TÜFE enflasyon tahminini %0,7 puan düşüşle %13,9'a çekerken, 2020 sonu hedefini %8,2'de sabit bırakmıştır (Çalışkan, 2009).

### *Küresel İlaç Sektörü*

Sağlık hizmetleri içerisinde yaşam döngüsünün en temel gereksinimini sağlayan ilaç sektörü, üretim hacmi ve ticaret kapasitesi ile ekonomilerin en önemli sektörlerinden birisidir. 2018 yılında %5'lik büyüme ile 1,2 trilyon dolar hacmine ulaşan küresel ilaç pazarı, son on yıldır ortalama %4,2 büyüme sergilemektedir. Gelecek yıllarda büyümenin devam edeceği ve 2023 yılında 1,5 trilyon doları aşacak bir pazar büyüklüğüne ulaşılacağı tahin edilmektedir (Kanavos ve ark. 2005).

**Şekil 2. Küresel İlaç Sektör Büyüklüğü (Milyar \$)**

Küresel piyasada ilaç sanayisinin liderliğini ABD sürdürmektedir. Çin ve Japonya, ABD'yi ilaç sektöründe takip eden ve ABD'den sonra ilaç harcamalarına en çok payı ayıran ülkelerdir. İlaç sektörü, Dünya'nın üçüncü büyük sektörü konumunda yer almaktadır. Gelecek yıllarda da hızla büyümesi beklenen ilaç sektörüne yönelik Dünya Sağlık Örgütü'nün tahmini %3 ila %5 büyüme aralığı şeklindedir (TOBB, 2019).

**Şekil 3. Dünya İlaç Sektörünün Bölgesel Dağılımları**

Dünya ilaç sektöründe en yüksek üretimi, 2018 yılı itibari ile %48'lik oran ile Kuzey Amerika gerçekleştirirken %22'lik pazar payı ile Avrupa ülkeleri gerçekleştirmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde Ar-Ge yatırımlarının artmasına paralel olarak pazar içerisindeki paylarda artışlar görülmektedir.

Küresel ilaç sektöründe en yüksek pay onkoloji alanındaki ilaçlara aittir. Onkoloji alanında ilaç üretiminin ve satışlarının önümüzdeki yıllarda da artış göstererek 2022 yılında %15 ila %20 aralığına ulaşacağı tahmin edilmektedir. Anti-diyabetik ve romatizmal ilaçların satış payının ise azalacağı öngörülmektedir.

Küresel ölçekte ilaç sektörü, kamu otoriteleri tarafından ciddi olarak düzenlenmekte ve denetlenmektedir. Bu durumun temel sebebi sektörün hem sigorta sektörü ile olan yoğun ilişkisi hem de insan sağlığını direkt etkiliyor olmasıdır. İnsan sağlığı için oldukça önemli olan bu denetimler, sektörde faaliyet gösteren işletmelerin karlılığını düşürmektedir (TİSS, 2019).

### ***Türkiye İlaç Sektörü***

Türkiye pazarına bakıldığında ilk kurulan sanayi kollarından birisi olan ilaç sektörü, benzerlerine göre çok iyi performans göstermektedir. Piyasada ki konumuna ve gelişimine bakıldığında uzun vadede güçlü bir büyüme göstereceği tahmin edilmektedir. Dünya ülkeleri arasında 8 milyar dolarlık pazar payı ile 17. sırada yer almaktadır. Kamu sektörü tarafından da ilaç pazarının büyümesi desteklenmektedir. İlaç pazarında yerleştirme faaliyetleri ve fiyat politikaları, pazarda ki arzı önümüzdeki dönemlerde de etkileyecektir (Özden ve Ersan, 2019).

Türkiye sağlık harcamaları incelendiğinde, 2017 yılında TÜİK verilerine göre %17,4 oranında bir yükselişle 140,6 milyar TL'ye ulaşmıştır. Dolayısı ile sağlık harcamaları GSYH'nın %4,5'ini oluşturmaktadır. 2008 yılında yaşanan kriz sonrasında sağlık harcamalarını kontrol altına almak isteyen Türkiye, kamu otoritesi ile ilaç harcamalarını düşürme çabasına girmiştir. İlaç sektörü için milat sayılan ve 2010 yılında uygulamaya konulan global bütçe uygulaması ile GSYİH büyümesi, kamu bütçesi ve yurt içindeki tüm mal ve hizmetleri kapsayan GSYİH deflatörü ile ilişkilendirilmiş ve sistematik şekilde uygulamaya sokulmuştur.



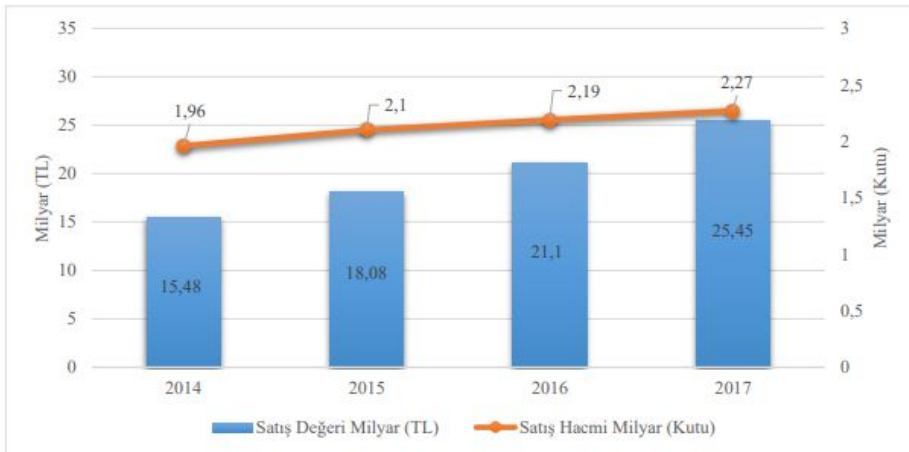
### Şekil 4. Toplam Sağlık Harcamaları



**Kaynak:** TÜİK

Türkiye ilaç sektörü yaklaşık olarak 550 bin çalışan istihdam etmektedir. Gelecek dönemlerde nüfusun yaşlanacağı beklentisi, sağlık hizmetlerine ve ilaca olan talebi arttıracığı için sektöre yönelik yeni yatırımların yapılması gerektiği öngörülmektedir. Yatırımlarla birlikte istihdam oranının da artması beklenmektedir.

### Şekil 5. Türkiye İlaç Pazarı Satış Hacmi



**Kaynak:** Bağcı ve Atasever, 2019

2018 yılında Türkiye ilaç sektörünün satış hacmi %26'lık bir artış ile 30,9 milyar TL büyüklüğüne ulaşmıştır. Sektörün satış hacmi, enflasyonla orantılı

artmış olsa da sektör içerisindeki fiyatlar, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından sabit Euro/TL kuru ile belirlenmektedir. Bu durum sektör açısından oldukça önemlidir.

Türkiye ilaç sektörü, yalnızca 2012 yılında %5,1'lik bir daralma yaşamış onun dışında 2010-2018 döneminde büyümeye devam etmiştir. Sektörde daralma yaşanmasının ana sebebi SGK Sağlık Uygulama Tebliği'nde gerçekleştirilen değişikliktir. SUT ile kamu ilaç alımında ıskonto artırılmıştır bu durum ilaç fiyatlarının düşmesine sebep olmuştur. Buna rağmen sektörün sekiz yıllık ortalama büyüme hızı %11,4 olmuştur.

**Tablo 1. İlaç Sektör Dağılımları**

	2010		2018	
	Değer (Milyar TL)	Pay	Değer (Milyar TL)	Pay
<b>Toplam</b>	14,08	%100	33,35	%100
<b>İlaç</b>	13,40	%95,2	30,94	%92,8
<b>Reçeteli</b>	13,35	%99,6	30,80	%99,5
<b>Geri Ödemeli</b>	13,02	%97,5	29,37	%95,4
<b>Geri Ödemesiz</b>	0,33	%2,5	1,43	%4,6
<b>Reçetesiz</b>	0,05	%14,5	0,14	%9,8
<b>Geri Ödemeli</b>	0,02	%50	0,04	%28,6
<b>Geri Ödemesiz</b>	0,02	%50	0,10	%71,4
<b>Diğer</b>	0,68	%4,8	2,41	%41,9

**Kaynak:** IMS

İlaç sanayi sendika verilerine göre, ilaç sektörünün Pazar çerisinde kutu bazlı büyümesi 2018 yılında %3,6 olmuştur. Sektörde 2017 yılında 2.2 milyar kutu satışı olmuşken 2018 yılında bu rakam %4,5'lik bir artış ile 2.3 milyar kutuya ulaşmıştır.

İlaç sanayi sektörü, kutu bazlı yıllık olarak ortalama %4,5 oranında büyüme yaşamaktadır. Bu verilere 2010-2018 yılları arasındaki gelişmelere bakılarak ulaşılmaktadır. Sektörde en hızlı büyüme 2011 yılında %12,5 ile gerçekleşmiştir.

Türkiye'de ilaç sanayinin gelişmesini ve büyümesini sağlayan güçler aşağıdaki gibidir.

1. Fiyat düzenlemesi ve uyarlamaları,
2. Geniş ürün seçeneği,
3. Sağlık sektörünün gelişmesi,
4. Erişilebilirliktir.

Kısıtlayan sebepler ise;

1. Jenerik ilaç üretimine bağlı gelişen rekabet,
2. Sektöre duyulan güven kaybı
3. Fiyatlandırmada kamu baskısı
4. Kur değişimleridir. (Özden ve Ersan, 2019).

### **Over the Counter İlaçlar**

Türkiye’de ilaçlar, reçeteli ilaçlar ve reçetesiz ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Türkçe literatürde, ’tezgâh üstü ilaçlar’ olarak adlandırılan ve reçetesiz satılan OTC (Over the Counter), ciddi olmayan rahatsızlıklarda bireylerin herhangi bir sağlık kuruluşuna gitmeden ya da hekim reçete etmeden alabileceği ilaçlardır.

Almanya, Belçika, Hollanda gibi ülkelerde OTC ilaçları, eczacıların profesyonel danışmanlığında alınabilirken ABD, İngiltere ve Fransa gibi ülkelerde market raflarından alınabilmektedir. ABD’de yaklaşık olarak zayıflama ilaçlarından akne ilaçlarına kadar 80 tür OTC ilaç mevcuttur. Hastalar, sağlık okuryazarlığı ile ilacı alıp ücretini ödemektedir. İsteddiği takdirde eczacısından danışmanlık almaktadır. Ancak sağlık okuryazarlığının olmadığı ve eğitim seviyesinin düşük olduğu ülkelerde OTC ilaçlar, ciddi sorunlara yol açmaktadır. Aslında tüm ilaçlar, hem toksik hem de şifa sağlayıcı bir etkiye sahiptir. Doğru kullanıldığında nasıl sağlıkta iyileşmeye yardımcı oluyorsa yanlış kullanıldığında da vücutta ciddi hasarların yanı sıra ölümlerle sonuçlanabilecek etkiye sahiptir (Şaihgöz ve Balcı, 2013).

Ülkemizde 1996 yılı itibari ile ilaçlar reçeteli ve reçetesiz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İlaçların fiyatlandırılması ve ruhsatlandırılması bu ayırım üzerinden gerçekleştirilmektedir. Ülkemizde mevcut yasalar ışığında ilaçlar, eczacılar tarafından eczanede verilebilir.

Ülkemizde 2009 yılı itibari ile ilaç tüketimi 14,1 milyar TL’ye ulaşmıştır. İlaç ekonomimiz kutu bazında 2018 yılı itibari ile %3,8 oranında büyümüştür. 2010-2018 yılları arasında Türkiye ilaç sektöründe kutu bazında %4,5 oranında büyüme olmuştur.

Ülkemiz, OECD-2019 sağlık raporuna göre, milli gelirinden sağlık harcamalarına pay ayıran ülkeler içerisinde son sırada yer almaktadır. OECD raporuna göre GSYİH’nın %4,2’sini sağlık harcamalarına ayıran Türkiye’yi, Meksika ve Letonya %6,2’lik oranla izlemektedir.

Sağlık harcamalarına en fazla payı ayıran ülkeler, %16,9 ile ABD, %12,2 ile İsviçre ve %11,2 ile Fransa’dır. Sağlık harcamalarına ayrılan pay açısından OECD ortalaması %8,8’dir.

Ülkemiz ve OECD üye ülkelerinin sağlık harcamalarının Gayri Safi Yurtiçi Hasıla payı, 2002-2018 yılları arasını kapsayacak şekilde aşağıdaki tabloda verilmiştir.

**Tablo 2. Sağlık Harcamalarının GSYH İçindeki Payı (Milyon TL, %).**

Yıllar	Türkiye Sağlık Harcamaları (a)	GSYH (b)	Sağlık Harcamalarının Payı (%) (a/b)	OECD Oranı (%)
2002	18.774	359.359	5,2	8,3
2003	24.279	468.015	5,2	8,5
2005	35.359	673.703	5,2	8,7
2010	61.678	1.160.014	5,3	9,4
2011	68.607	1.394.477	4,9	9,3
2012	74.189	1.569.672	4,7	9,2
2013	84.390	1.809.713	4,7	9,0
2014	94.750	2.044.466	4,6	8,8
2015	104.568	2.338.647	4,5	8,8
2016	119.756	2.608.526	4,6	8,9
2017	140.647	3.110.650	4,5	8,8
2018	165.568	3.724.388	4,4	8,8

**Kaynak:** TÜİK, OECD Health Data 2018

Ülkemizin ilaç harcamaları için ayırdığı pay, perakende ilaç harcamaları, tedavisi devam eden vatandaşlar için kullanılan ilaçlar, yurt dışından gelen ilaçlar ve SB tarafından temiz edilmiş olan ilaçlar oluşturmaktadır. Ülkemiz toplam ilaç harcamaları ve payları aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

**Tablo 3. Toplam İlaç harcamaları**

	2002	2003	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2002- 2018 Artış (%)
TL	7.290	9.003	11.918	20.612	29.260	33.622	38.797	47.504	552
2018 Yılı Fiyatlarıyla, TL	33.161	32.690	36.838	41.954	40.774	43.472	45.133	47.504	43
USD	4.841	6.030	8.889	13.738	10.757	11.128	10.636	9.870	104
SGP USD	12.329	12.208	14.280	22.416	24.331	25.875	28.166	31.669	157
Sağlık Harcamala- nın İçindeki Payı (%)	38,8	37,1	33,7	33,4	28,0	28,1	27,6	27,8	-
GSYH İçindeki Payı (%)	2,1	2,0	1,8	1,9	1,3	1,3	1,2	1,3	-

**Kaynak:** Bağcı ve Atasever, 2019

## Sonuç

Dünya genelinde hızlı bir gelişim gösteren ilaç sektörünün Pazar payı her geçen gün artmaktadır. Ülkemizde de oldukça önemli olan sektör, 2019 yılı ilk çeyreğinde %25,2 büyüme oranı ile 14,4 milyar TL'lik bir hacme ulaşırken 667 bin kutu bazında ilaç satılmıştır. İlaç fiyatları 2019 yılında, referans fiyat uygulamasında gerçekleştirilen değişimlere paralel olarak %26'ya yükselmiştir. İlaç sektörü genel olarak değerlendirildiğinde ise hızlı artan nüfus, ortalama yaşam süresindeki artış, ilaç tüketiminin henüz düşük seviyede olması, değişim gösteren demografik yapı, artan sağlık harcamaları, gelişen sağlık turizmi ve devlet teşvikleri sayesinde sektörün büyüme ve gelişme göstereceği beklenmektedir.

## Referanslar

- Aaserud, M. AustvollıDahlgren, A. Kösters, J. P. Oxman, A. D. Ramsay, C. Sturm, H. (2006). *Pharmaceutical Policies: Effects Of Reference Pricing, Other Pricing, And Purchasing Policies*. Cochrane Database Of Systematic Reviews.
- Akın, C.S. (2007), *Sağlık ve Sağlık Harcamalarının Ekonomik Büyüme Üzerine Etkisi: Türkiye’de Sağlık Sektörü ve Harcamaları*, Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İktisat Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.
- Akpolat, A. G. Altintas, N. (2012). *The Long-Term Impact of Health on GDP in 19 OECD Countries*. International Journal Of Social Ecology And Sustainable Development (IJSESD), 3(1), 53-60
- Andargie, G. (2008), *Introduction To Health Economics, Lectures Notes, For All Health Science Students*, EPTHI, Ethiopia Public Health Training Initiative, University Of Gonder, September
- Association Of Research-Based Pharmaceutical Companies, AIFD, *Türkiye İlaç Sektörü Vizyon 2023 Raporu*. <https://www.aifd.org/en/>, S.23
- Bağcı H.,Atasever M. (2019), *2002-2019 Türkiye İlaç Sektörü Analizi ve 2023 Vizyonu*, Ankara: Nobel Yayınevi.
- Bağcı, H., Atasever, M. (2020). *Türkiye Sağlık Sistemi*, Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Campbell, S.M., Roland, M. O., Buetow, S. A. (2000), Defining Quality of Care, *Social Science and Medicine*, 51:1611-1625.
- Çalışkan, Z. (2009). *OECD Ülkelerinde Sağlık Harcamaları: Panel Veri Analizi*. Erciyes Üniversitesi. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, (34), 117-137
- Çelik, Y. (2011), *Sağlık Ekonomisi*, Siyasal Kitabevi, Ağustos, Ankara
- Dağlı, G. H. (2006), *Türkiye’de Sağlık Sektörünün Yapısı*, T.C. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Kamu Ekonomisi (Maliye) Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara
- DELOITTE, (2008), *Türkiye ve Dünyada Sağlık Ekonomisi*, Eylül, ([www.deloitte.com](http://www.deloitte.com); Erişim Tarihi: 05.12.2020)
- IFPMA (2012). *Pharmaceutical R&D Fact and Figures*. ([http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA\\_-\\_Facts\\_And\\_Figures\\_2012\\_LowResSinglePage.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf)); Erişim Tarihi: 09.12.2020)
- IMS HEALTH (Online). *Pharmerging Shake-Up: New Imperatives in A Redefined World*. *Pharmerging Report* (2010). Available From: [http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Documents/Pharmerging\\_Shakeup.Pdf](http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Documents/Pharmerging_Shakeup.Pdf)).
- Kanavos, P. Costa-Font, J. (2005). *Pharmaceutical Parallel Trade in Europe: Stakeholder and Competition Effects*. *Economic Policy*, 20(44), 758-798.

- Kar, M., Ağır, M. (2003). *Human Capital And Economic Growth in Turkey: Causality Test*. In II National Information, Economy and Management Congress Announcement Book
- Lee, R.H. (2019). *Economics for Healthcare Managers*. Health Administration Press.
- Özden, A. Ersan Ö. (2019). *İlaç Sektörü*. Ekonomik Araştırmalar Departmanı. A&T Bank.
- Özer, Ö. Şantaş, F. (2012), *Kamunun Sunduğu Evde Bakım Hizmetleri Ve Finansmanı*, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3 (2): 96-103
- Özsarı S.H. Sur H.- Palteki T. *Sağlık Harcamaları*, Hastane Yönetimi, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul, 2013: S:439-449.
- Somuncuoğlu, S. (2012), *Sağlık Kurumları Yönetimi-I*, (Editör) Mehtap TATAR, Anadolu Üniversitesi, TC Anadolu Üniversitesi Yayını No:2631, Açıköğretim Fakültesi Yayını No:1599.
- SUR, H. (2011). *Sağlık ve Sağlık Ekonomisi*, Çerçeve, 3 Aylık Ekonomi ve Düşünce Dergisi, Yıl:9, Sayı:55, Ss:6-10, Şubat
- Tokalaş, S. (2006), *Kamu Hizmetlerinin Satın Alınması*, Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Maliye Anabilim Dalı Mali İktisat Bilim Dalı Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul
- Witter, S., (2002), *Health Financing in Developing and Transitional Countries, Briefing Paper For Oxtan GB*, The University Of York, International Programme, Centre For Health Economics, York, 22 January.
- Yeğenoğlu, S. Emre, H. (2004). *Farmakoekonomi Alanında Temel Kavramlar*, Ankara Ecz. Fak. Dergi, 33(1), 41-61,
- Yıldırım, H. (2004), *Sağlıkta Dönüşüm Programı: Sağlık Hizmetleri Finansmanı Açısından Sorgulama*, Sağlıkta Dönüşüm, T.C. Sağlık Bakanlığı, Haziran.





# THREAD LIFT, DERMAL FILLER OR BOTH

*Dr. Omer Buhsem, MD<sup>1</sup>*

*Dr. Ahmet Kirazoglu, MD<sup>2</sup>*

## INTRODUCTION

Over the last decade, a variety of minimal invasive approaches for disappearing the aging face symptoms have gained popularity. One of the most popular applications nowadays, has been the threadlift, used for facial skin which is sagged down due to gravity. On the other hand, all negative changes which caused by aging must be corrected in order to gain a natural look.

What is more important than elastin and collagen loss which causes skin laxity, is the resorptions in soft tissue and bones by aging. A threadlift procedure which is performed before relapsing of these losses, won't have enough lifting effect. A plain face appearance might occur, as well the excessive skin couldn't be reduced and surgical excision might be necessary.

## Soft Tissue

The facial soft tissue has a series of layers: skin, subcutaneous fat (superficial and deep fat layers), superficial muscular aponeurotic system (SMAS) and muscles of facial expression, deep facial fascia, facial nerve, and parotid. These layers of the facial soft tissue are supported in normal anatomic position by a series of retaining ligaments that run from deep, fixed facial structures to the overlying dermis. With aging, these ligaments become a fixed dam upon which the soft tissues fall due to gravity. It is the loss of soft tissue support with increased laxity of the soft tissue as a result of loosening in the collagen framework that contributes to the appearance of the aged face

---

<sup>1</sup> Doctor Ömer Buhşem-Ahmet Kirazoğlu-Thread Lift, Dermal Filler Or Both-Plastic And Reconstructive Specialist Doctor Ömer Buhşem-Private Practice Bursa-Orcid No: 0000-0002-6438-6681- Plastic And Reconstructive Specialist

<sup>2</sup> Doctor Ahmet Kirazoğulu-Plastic And Reconstructive Specialist Doctor-Department Of Plastic, Reconstructive And Aesthetic Surgery, Bezmî-Alem Vakıf University Medical Faculty Orcid No: 0000-0002-4402-6574

(Mendelson & Jacobson, 2008). Some of the threadlift procedures also aim to suspend the ligament structures.

Atrophied soft tissue leads to the development of folds such as the nasolabial and labiomental. This knowledge has made soft tissue redraping with malar fat pad suspension and SMAS tightening the predominant approach to rejuvenate the aging face. Soft tissue augmentation to replace volume loss has become more accepted recently to enhance the treatment plan for facial rejuvenation (Little, 2002; Coleman, 2001).

### **Bone**

As well as the soft tissue, the changes on the faces skeletal part due to aging should be analyzed well and be treated, which would benefit hugely all the operations together. The facial skeleton has an important effect on facial appearance. Good skeletal structural support is an important indicator of youth. Facial aging results from a combination of soft tissue and bony changes, with bone loss in specific areas of the facial skeleton contributing significantly to the features of the aging face. The current review has gathered the isolated pieces of evidence which together unequivocally show that aging of the facial skeleton includes selective resorption at specific sites. These changes are mainly in the periorbital and mid cheek and specifically include the superomedial and inferolateral aspects of the orbit, the medial suborbital and pyriform areas of the maxilla, and the prejowl area of the mandible (Kahn & Shaw, 2008; Pessa & Chen, 2002; Pessa, 2000; Shaw & Kahn, 2007; Mendelson, Hartley, Scott, McNab, & Granzow, 2007; Pessa, Zadoo, Yuan, Avedelotte, Cuellar, Cochran, Mutimer, & Garza, 1999; Pessa, Zadoo, Mutimer, Haffner, Yuan, DeWitt, & Garza, 1998; Pessa, Slice, Hanz, Broadbent, & Rodrich, 2008).

Using computed tomography, Pessa and colleagues studies demonstrated a posterior–inferior rotation of the facial skeleton toward the cranial base with age. This posterior remodeling is thought to further undermine midfacial support and projection, including that of the inferior orbital rim, and to contribute, therefore, to malposition of the lower eyelid with lateral bowing and scleral show (Pessa & Chen, 2002; Pessa, 2000).

Resorbtion sites presumably reach their peak "projection" in early adulthood and gradually lose volume thereafter. Rebuilding these areas of lost skeletal support is another method for restoring projection and facilitating repositioning of the soft tissue. This method also is a fundamental element in achieving the goals of natural-appearing facial rejuvenations (Rosen, 1999; Terino & Edwards, 2008; Terino & Edward, 2008; Whitaker & Bartlett, 1991).

## DERMAL FILLERS

Fillers by definition, refers to all substances that can increase volume by injection. The most well-known and popular types of fillers nowadays include hyaluronic acid, poly-L-lactic Acid, calcium hydroxylapatite, agarose gel products.

### Poly-L-lactic Acid (PLLA)

PLLA is a synthetic polymer similar to absorbable suture material, which stimulates fibroblast production and collagen synthesis through a foreign-body reaction. A statistically significant increase in the mean level of collagen was documented 6 months after PLLA injection (Goldberg, Guana, Volk, & Darokaftan, 2013). The studies indicated longevity of at least 2 years following a several injection and high patient satisfaction, especially with continued treatment. The safety and efficacy of PLLA for soft-tissue augmentation are well established (Brandt, Cazzagina, Baumann, Fagien, Glazer, Kenkel, Lowe, Monheit, Narins, Rendon, Rohrich, & Wershler, 2011). However, a few treatment sessions may be needed for desired facial volume restoration, and the main concern about PLLA injection is the delayed effect of nonvisible palpable nodules and visible papules. Treatment dilutions of 5 or 7 mL, with a longer hydration time (moat least 24 hours), reduced the incidence of papule formation to less than 1 % (Woerle, Hanke, & Sattler, 2004). Suggested four modifications in the product preparation to avoid papules and other adverse effects (Alessio, Rzany, Eve, Grangier, Herranz, Olivier-Masveyraud, & Vleggaar, 2014). 1) the hydration time should be at least 24 h before injection; 2) lidocaine 2 mL may be added immediately before injection, giving a final dilution of 9 mL; 3) the vial should be stored at room temperature for 24–48 h or kept refrigerated for up to 4 weeks prior to use; and 4) PLLA may be injected into the subcutaneous fat or deep in the supraperiosteal area. Fanning and cross hatching injection technique can be used for subcutaneous injections, and bolus for deep injections (submuscular). The common treated areas are the hollow of the cheek, the nasolabial and prejowl folds, the malar area, and the temporal areas. PLLA should not be injected intra- or subdermally in areas with hyperdynamic musculature such as forehead wrinkles, frown lines, eyelids, crow's feet, oral commissures, perioral rhytides and lips or in the nose, hands, and neck (Alessio et al., 2014). The injected area should be massaged for proper dispersion in order to optimize results and avoid nodule formation. Patients should go on massage for 5 days after the

treatment. Treatment sessions should be scheduled 4–6 weeks apart and three treatment sessions are often required to reach full correction.

### **Calcium Hydroxylapatite (CaHA)**

CaHA is a synthetic, non-animal, inorganic compound with a chemical structure identical to components found in bone and teeth. Hence, CaHA injectables are considered nonimmunogenic, minimizing any risk of an allergic reaction to the product. Over time, the CaHA microspheres are degraded into calcium and phosphate, and are excreted by the body. Within several weeks after injection, the gel carrier is absorbed. It consists primarily of carboxymethylcellulose, water, and glycerin (Ballin, Brandt, & Cazzagina, 2015). The filler is slowly replaced by autologous connective tissue, or neocollagen. For this reason, CaHA is also called a biostimulatory filler (Jacovella, 2006). Injections should be placed deeply rather than superficially to avoid visible material and nodules. The filling effect after CaHA injections remains visible for 12-18 months on average, CaHA is suitable for deeper folds and wrinkles and should be injected deep-dermally, subdermally, or supraperiostally (Coleman, Voigts, DeVore, Termin, & Coleman, 2008). It is used in the face for mid-deep to deep wrinkles and folds and to correct volume loss and contours. Complications has been reported after CaHa treatment such as palpable bumps, puffiness of the lower eyelid, and pink/white plaque (Sklar & White, 2004).

### **Hyaluronic Acid (HA)**

Haluronic acid (HA) is the most widely used agent for dermal filling. HA is a glycosaminoglycan disaccharide polymer composed of monomers of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucos amine. The hydrophilic properties of hyaluronic acid attract water into the extracellular matrix and increase the skin turgor, hydrate and volumize tissues. Most of hyaluronic acid today are synthesized in laboratories by bacterial fermentation and each product has its own, specific characteristics and properties such as crosslinker amount, degree of modification, minimum concentration, viscoelasticity, hardness and cohesivity (Issa & Tamura, 2019).

HA gels require a relatively simple technique, they have low adverse reaction profile, are not immunogenic, no need for skin test, give durable, and reversible results and has advantage of antidote (hyaluronidase). Hyaluronic acid is gradually degraded and in order to increase the durability of the various hyaluronic acid preparations, stabilization is usually obtained by cross-linking

mostly with 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE) (Edsman, Nord, Ohrlund, Lärkner, & Kenne, 2012). Although HA has been demonstrated to be safe for decades, the cross-linking agents used are reactive agents that may be cytotoxic and, in certain cases, mutagenic (Fouremant, Mason, Valencia, & Zimmering, 1994). Owing to this, their residual presence in the final hydrogel must be highly monitored, and in the case of BDDE, its residual concentration is thought to be safe when it is <2 parts per million (ppm) (De Boulle, Glogau, Kono, Nathan, Tezel, Roca-Martinez, Paliwal, & Stroumpoulis, 2013).

### **Agarose gel (AG)**

The author's preferred dermal filler especially for bone reshaping or replacement is Agarose Gel (AG) filler because of its properties.

Agarose is a polymer, extracted from the species of red algae and it is purified from agar by removing agar's other component, agarosectin, chemically, agarose is a neutral polysaccharide (Jeppson, Laurell, & Franzén, 1979). Its hydrocolloid nature allows very precise injections. As the product is non-hydrophilic it does not cause mid- or long-term oedema of the surrounding tissues, only its slow resorption has an impact over time on the clinical result. So it does not cause an undesired and unnatural appearance and it is possible to give better contour and definition to facial skeleton and tissues (Alegre-Sánchez & Bernárdez, 2020; Karapantzou, Jakob, Kinney, Vandeputte, Vale, & Canis, 2020). It has very little migration due to its reticular molecular structure. According to recent test reports, agarose gel is superior to HA for tissue lift, projection and contour stability with its high G (Vratsanos, Marshall, Rápalo, & Stauring, 2019). These features make the agarose gel one of the most important options for facial contouring and shaping. Agarose can be injected into the mid to deep dermis, and supraperiosteal plane according to the treatment layer and the chosen concentration of Agarose. However, intradermal injection is not recommended.

Regarding product composition, one of the advantages of AG fillers is that they do not contain reticulating /crosslinking agent such as BDDE or any other chemical agent and completely bioresorbable. When using HA fillers for volume augmentation, we should take into consideration that most of these HA products, especially those that manufactured for longer durations are made out of highly reticulated HA. This can be obtained with different reticulating agents and the toxicity of these molecules in the long term is not clearly understood in most cases (Fidalgo, Deglesne, Arroyo, Sepúlveda, Ranveva, & Deprez, 2018).

## THREAD LIFTS

Today's plastic surgery techniques offer many procedures to rejuvenate the aging face and neck. Surgical and non-surgical procedures have begun to be selected not only on the basis of education and experience, but also on safety, efficacy, cost, anatomical findings, goals, expectations, and lifestyle. As facial plastic surgery becomes wary of the potential risks and complications of surgery in today's conditions, interest in minimally invasive procedures with minimal downtime and maximum results has increased.

Facial thread lifting which is a mini-invasive method for facial rejuvenation introduced by Sulamanidze has gained popularity due to its low risk of complications, low cost and minimal downtime (Sulamanidze, Shiffman, Paikidze, Sulamanidze, & Gavashell, 2001).

The use of threads in face lifts is actually not a new idea. This procedure is performed by passing sutures under the skin to compensate for sagging tissues, avoiding large incisions and reducing healing time (Villa, White, Alam, Yoo, & Walton, 2008). While the immediate effect is achieved by repositioning the soft tissue and fixing it with threads, in the long run threads are thought to be able to increase collagen production and improve skin texture (Cruz, Wang, Campbell, Chang, & Dufresne, 2012; Zou, Liu, Wang, Wang, & Wang, 2020).

Currently, non-absorbable threads made of polypropylen and absorbable threads made of polydioxanone (PDO), poly-p-dioxanone (PPDO), or poly-L-Lactic acid (PLLA) are available for clinical use (Myung & Jung, 2020; Moon, Chang, & Lee, 2020; Lee, Oh, Kim, Chan, & Yang, 2020; El-Mesidy, Alaklounk, & Azzam, 2020).

### **Aptos Threads (Nonresorbable)**

The Aptos threads were first introduced by Sulamanidze et al. in 2002 and are made of 2-0 polypropylene with dents creating edges with sharp ends called bidirectional barbs (Sulamanidze, Fournier, Paikidze, & Sulamanidze, 2002).

Initially positive results were reported, with 70% of patients maintaining reasonable lift at 12 to 24 months, and 60% at 36 months. However, subsequent reports of complications including suture extrusion, asymmetry, pain, thread migration, infections, granulomas, nerve damage, and scarring appearing as late as 2 years after the procedure resulted in a decrease in popularity of the Aptos threads (Tong & Rieder, 2019). Aptos threads are not cleared by the Food and Drug Administration (FDA).

### **Contour Threads (Nonresorbable)**

Contour threads consist of a 25-cm length of 2-0 polypropylene suture with a central 10-cm segment of 50 unidirectional helicoidally configured barbs (Surgical Specialties Corp., Reading, Pa.). They were approved for midfacial and lower facial rejuvenation by the U.S. Food and Drug Administration in 2004 (Gülbitti, Colebunders, Pirayesh, Bertossi, & van der Lei, 2018). According to the initial reports, average patient satisfaction was of 6.9 on a scale of 1 to 10 and physician-rated improvement of 4.6 on a scale of 1 to 10 (Kaminer, Bogart, Choi, & Wee, 2008). Within 5 years of FDA approval, multiple studies reported complication rates as high as 69% such as intractable pain, dimpling, ecchymosis, contour irregularity, swelling, infection, and thread extrusion, with 50% of patients experiencing recurrence of laxity within 6 months, and 42% requiring revisional surgery at an average of 8.4 months (Rachel, Lack, & Larson, 2010; Garvey, Ricciardelli, & Gampper, 2009). Subsequently these reports, FDA approval was revoked and Contour Threads were removed from the market in 2007.

### **Silhouette Soft (Resorbable)**

The unique design and potential collagen-stimulating properties of poly-L-lactic acid (PLLA) has sparked a growing interest in this type of thread.

PLLA is the principal component of Silhouette Soft (Sinclair Pharma, London, United Kingdom) - Silhouette Instalift (Sinclair Pharma, Irvine, CA) which is a well-known polymer that has been used for many years in a large number of biomedical and pharmaceutical applications. The fact that this polymer is biocompatible with the human body and is completely biodegradable has helped develop such applications (Archer & Garcia, 2019).

The sutures are composed of a monofilament thread made of PLLA and cones made of polyglycolide/L-lactide (PLGA, which is 82% L-lactic acid, 18% glycolic copolymer) with stainless-steel needles preattached on both ends. The sutures are designed with 8, 12, or 16 cones. An equal number of cones are positioned on each side of a 2-cm cone-free central zone. The 8 cone sutures are recommended for face and midface suspension which is 30 cm long. Each set of cones faces the opposite direction, pointing toward the end of the suture, hence the term "bidirectional".(archer) Evenly spaced cones rather than barbs is designed to decrease the risk of dimpling, migration, extrusion, or palpability (Archer & Garcia, 2019; de Benito, Pizzamiglio, Theodorou, & Arvas, 2011).

PLLA threads are marketed as "proven safety and efficacy" to "regenerate collagen" with "increasing" results over time despite a lack of evidence. Although it has been noted that patients do not require retreatment for 18 to 24 months, to our knowledge there are no studies exceeding 12 months (Lorenc, Goldberg, & Nestor, 2018). Evidence for sutures lasting 18 months in the literature generally comes from histological evidence that the PLLA thread dissolves at 18 months; however, there are no clinical studies showing efficacy for this period (Kapicioğlu, Gül, Saraç, Yiğitcan, & Gözükara, 2019).

### **Polydioxanone Threads (Resorbable)**

Suh et al. used resorbable knotless polydioxanone(PDO) threads. Cog polydioxanone threads have barbs, which stick to tissues when inserted and result in lifting. Depending on the direction of the spikes, cog polydioxanone threads are categorized as unidirectional, bidirectional, or multidirectional (Suh, Jang, Lee, Lee, & Ryu, 2015).

Because of the complications reported with non-absorbable barbed sutures, there has been a trend towards absorbable suture material. PDO threads have been reported to produce an immediate tissue lifting effect secondary to the mechanical effect of thread insertion and setting and stimulate type 1 collagen and transforming growth factor- $\beta$ 1, although it naturally degrades over 4 to 6 months. According to the study, its effects was notably diminished by 6 months, and was absent by 1 year. Most common complications were superficial displacement (11.2%), transient erythema (9.4%), infection (6.2%), skin dimpling (6.2%), and facial stiffness (1.2%) (Bertossi, Botti, Gualdi, Fundarò, Nocini, Pirayesh, & van der Lei, 2019).

There are a number of PDO threads on the market, including Quill Knotless Tissue-Closure Device and Synthetic Absorbable Barbed Suture (Quill Medical, Inc., Research Triangle Park, NC), Contour Thread Synthetic Absorbable PDO Barbed Suture (Surgical Specialties, Corp) and PDS Barbed Sutures (Ethicon, Inc., Somerville, NJ). Although these threads are FDA approved as suture materials, they are not cleared for midface suspension.

### **Silicone threads ( Spring thread, Infiniti thread)**

A barbed elastic silicone thread, Spring thread (Spring Thread®, 1st SurgiConcept 96 Rue de Pont, Rompu 59200 Tourcoing, France) was introduced in 2008 for threadlift applications. This new technology presented a great opportunity for patients who want a longer lasting result. They show their



effects not within the early period fibrosis and remodeling, but mainly with strong mechanical hanging with their strongly designed barbs. This biocompatible silicone thread is elastic enough to stretch by 20%. It is a composite thread in which the polyester inner structure is covered with medical grade silicone. It is stated that the granuloma reaction that occurs in polypropylene threads is not seen in silicone threads.

The most recently developed silicon but non-elastic thread is the Infiniti Thread (Infinite-Thread®, Thread & Lift Laboratory, Brussels, Belgium). It is also a flexible composite thread in which the polyester inner structure is covered with medical grade silicone. With its cog design, it has a stronger lifting effect than all other threads. Unique rounded conical shape cog design prevents from rotation and slipping from the soft tissue and cheese-wire effect (Celik, 2021).

## **CONCLUSION**

Changes in facial appearance due to aging may include, fat loss or displacement, bone resorption, loss of collagen and elastin, decrease in skin elasticity and sagging face. Fat injection and dermal fillers are the most commonly used methods to compensate for volume losses. Peelings, lasers and energy-based devices are used to improve skin quality and to correct wrinkles. While face lift is the most rational solution for excess skin, thread lift is an important alternative for patients with sagging skin without excess skin.

To correctly determine the existing problem, determine which method will produce the most beneficial results for the patient, evaluate the use of combinations of these methods based on the patient's complaints, are essential for patient satisfaction.

We believe that, the appropriate treatment modality should include combined treatments aimed at solving the majority of existing problems, taking into account the expectations of the patient. More comprehensive studies are needed on the timing and compatibility of these combined therapies.

## References

- Alegre-Sánchez, A., & Bernárdez, C. (2020). A new nonhydrophilic agarose gel as subdermal filler for facial rejuvenation: Aesthetic results and patient satisfaction. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(8), 1900–1906. <https://doi.org/10.1111/jocd.13529>
- Alessio, R., Rzany, B., Eve, L., Grangier, Y., Herranz, P., Olivier-Masveyraud, F., & Vleggaar, D. (2014). European expert recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 13(9), 1057–1066.
- Archer, K. A., & Garcia, R. E. (2019). Silhouette Instalift: Benefits to a Facial Plastic Surgery Practice. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 27(3), 341–353. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.006>
- Ballin, A. C., Brandt, F. S., & Cazzaniga, A. (2015). Dermal fillers: an update. *American journal of clinical dermatology*, 16(4), 271–283. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0135-7>
- Bertossi, D., Botti, G., Gualdi, A., Fundarò, P., Nocini, R., Pirayesh, A., & van der Lei, B. (2019). Effectiveness, Longevity, and Complications of Facelift by Barbed Suture Insertion. *Aesthetic surgery journal*, 39(3), 241–247. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy042>
- Brandt, F. S., Cazzaniga, A., Baumann, L., Fagien, S., Glazer, S., Kenkel, J. M., Lowe, N. J., Monheit, G. D., Narins, R. S., Rendon, M. I., Rohrich, R. J., & Werschler, W. P. (2011). Investigator global evaluations of efficacy of injectable poly-L-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles. *Aesthetic surgery journal*, 31(5), 521–528. <https://doi.org/10.1177/1090820X11411161>
- Celik, N. (2021). The new era in office-based facial rejuvenation: Promising technology of silicone threads. *Frontiers In Life Sciences And Related Technologies*. doi: 10.51753/flsrt.866329
- Coleman S. R. (2001). Structural fat grafts: the ideal filler?. *Clinics in plastic surgery*, 28(1), 111–119.
- Coleman, K. M., Voigts, R., DeVore, D. P., Termin, P., & Coleman, W. P., 3rd (2008). Neocollagenesis after injection of calcium hydroxylapatite composition in a canine model. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 34 Suppl 1, S53–S55. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34243.x>
- Cruz, A., Wang, A. R., Campbell, R., Chang, K. H., & Dufresne, R. (2012). The percutaneous suspension suture. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 38(6), 929–931. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02405.x>
- de Benito, J., Pizzamiglio, R., Theodorou, D., & Arvas, L. (2011). Facial rejuvenation and improvement of malar projection using sutures with absorbable cones: surgical technique and case series. *Aesthetic plastic surgery*, 35(2), 248–253. <https://doi.org/10.1007/s00266-010-9570-2>

- De Boule, K., Glogau, R., Kono, T., Nathan, M., Tezel, A., Roca-Martinez, J. X., Paliwal, S., & Stroumpoulis, D. (2013). A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 39(12), 1758–1766. <https://doi.org/10.1111/dsu.12301>
- Edsman, K., Nord, L. I., Ohrlund, A., Lärkner, H., & Kenne, A. H. (2012). Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 38(7 Pt 2), 1170–1179. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02472.x>
- El-Mesidy, M. S., Alaklounk, W. T., & Azzam, O. A. (2020). Nasolabial fold correction through cheek volume loss restoration versus thread lifting: a comparative study. *Archives of dermatological research*, 312(7), 473–480. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-02031-7>
- Fidalgo, J., Deglesne, P. A., Arroyo, R., Sepúlveda, L., Ranneva, E., & Deprez, P. (2018). Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC-MS analysis. *Medical devices (Auckland, N.Z.)*, 11, 367–376. <https://doi.org/10.2147/MDER.S166999>
- Fourman, P., Mason, J. M., Valencia, R., & Zimmering, S. (1994). Chemical mutagenesis testing in Drosophila. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental and molecular mutagenesis*, 23(1), 51–63. <https://doi.org/10.1002/em.2850230109>
- Garvey, P. B., Ricciardelli, E. J., & Gampper, T. (2009). Outcomes in threadlift for facial rejuvenation. *Annals of plastic surgery*, 62(5), 482–485. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31818c18ed>
- Goldberg, D., Guana, A., Volk, A., & Daro-Kaftan, E. (2013). Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 39(6), 915–922. <https://doi.org/10.1111/dsu.12164>
- Gülbitti, H. A., Colebunders, B., Pirayesh, A., Bertossi, D., & van der Lei, B. (2018). Thread-Lift Sutures: Still in the Lift? A Systematic Review of the Literature. *Plastic and reconstructive surgery*, 141(3), 341e–347e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004101>
- Issa, M., & Tamura, B. (2019). Botulinum Toxins, Fillers and Related Substances (Volume 4, pp. 187-197). Springer, Cham.
- Jacovella P. F. (2006). Calcium hydroxylapatite facial filler (Radiesse): indications, technique, and results. *Clinics in plastic surgery*, 33(4), 511–523. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2006.08.002>
- Jeppsson, J. O., Laurell, C. B., & Franzén, B. (1979). Agarose gel electrophoresis. *Clinical chemistry*, 25(4), 629–638.
- Kahn, D. M., & Shaw, R. B., Jr (2008). Aging of the bony orbit: a three-dimensional computed tomographic study. *Aesthetic surgery journal*, 28(3), 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.asj.2008.02.007>

- Kaminer, M. S., Bogart, M., Choi, C., & Wee, S. A. (2008). Long-term efficacy of anchored barbed sutures in the face and neck. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 34(8), 1041–1047. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34203.x>
- Kapicioğlu, Y., Gül, M., Saraç, G., Yiğitcan, B., & Gözükara, H. (2019). Comparison of Antiaging Effects on Rat Skin of Cog Thread and Poly-L-Lactic Acid Thread. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 45(3), 438–445. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001717>
- Karapantzou, C., Jakob, M., Kinney, B., Vandeputte, J., Vale, J. P., & Canis, M. (2020). The use of algeness in the face and neck: a safe, alternative filler for cosmetics and reconstruction. *Annals of translational medicine*, 8(6), 362. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.52>
- Lee, W., Oh, W., Kim, H. M., Chan, B. L., & Yang, E. J. (2020). Novel technique for infraorbital groove correction using multiple twisted polydioxanone thread. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(8), 1928–1935. <https://doi.org/10.1111/jocd.13269>
- Little J. W. (2002). Applications of the classic dermal fat graft in primary and secondary facial rejuvenation. *Plastic and reconstructive surgery*, 109(2), 788–804. <https://doi.org/10.1097/00006534-200202000-00059>
- Lorenc, Z. P., Goldberg, D., & Nestor, M. (2018). Straight-Line Vector Planning for Optimal Results With Silhouette InstaLift in Minimally Invasive Tissue Repositioning for Facial Rejuvenation. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 17(7), 786–793.
- Mendelson, B. C., & Jacobson, S. R. (2008). Surgical anatomy of the midcheek: facial layers, spaces, and the midcheek segments. *Clinics in plastic surgery*, 35(3), 395–393. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2008.02.003>
- Mendelson, B. C., Hartley, W., Scott, M., McNab, A., & Granzow, J. W. (2007). Age-related changes of the orbit and midcheek and the implications for facial rejuvenation. *Aesthetic plastic surgery*, 31(5), 419–423. <https://doi.org/10.1007/s00266-006-0120-x>
- Moon, H. J., Chang, D., & Lee, W. (2020). Short-term Treatment Outcomes of Facial Rejuvenation Using the Mint Lift Fine. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 8(4), e2775. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002775>
- Myung, Y., & Jung, C. (2020). Mini-midface Lift Using Polydioxanone Cog Threads. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 8(6), e2920. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002920>
- Pessa J. E. (2000). An algorithm of facial aging: verification of Lambros's theory by three-dimensional stereolithography, with reference to the pathogenesis of midfacial aging, scleral show, and the lateral suborbital trough deformity. *Plastic and reconstructive surgery*, 106(2), 479–490. <https://doi.org/10.1097/00006534-200008000-00040>
- Pessa, J. E., & Chen, Y. (2002). Curve analysis of the aging orbital aperture. *Plastic and reconstructive surgery*, 109(2), 751–760. <https://doi.org/10.1097/00006534-200202000-00051>

- Pessa, J. E., Slice, D. E., Hanz, K. R., Broadbent, T. H., Jr, & Rohrich, R. J. (2008). Aging and the shape of the mandible. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(1), 196–200. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000293864.94138.ae>
- Pessa, J. E., Zadoo, V. P., Mutimer, K. L., Haffner, C., Yuan, C., DeWitt, A. I., & Garza, J. R. (1998). Relative maxillary retrusion as a natural consequence of aging: combining skeletal and soft-tissue changes into an integrated model of midfacial aging. *Plastic and reconstructive surgery*, 102(1), 205–212. <https://doi.org/10.1097/00006534-199807000-00034>
- Pessa, J. E., Zadoo, V. P., Yuan, C., Ayedelotte, J. D., Cuellar, F. J., Cochran, C. S., Mutimer, K. L., & Garza, J. R. (1999). Concertina effect and facial aging: nonlinear aspects of youthfulness and skeletal remodeling, and why, perhaps, infants have jowls. *Plastic and reconstructive surgery*, 103(2), 635–644. <https://doi.org/10.1097/00006534-199902000-00042>
- Rachel, J. D., Lack, E. B., & Larson, B. (2010). Incidence of complications and early recurrence in 29 patients after facial rejuvenation with barbed suture lifting. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 36(3), 348–354. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01442.x>
- Rosen, H. M. (1999). Treatment Planning: Aesthetics Goals. In *Aesthetic perspectives in jaw surgery* (pp. 3-23). Springer, New York, NY.
- Shaw, R. B., Jr, & Kahn, D. M. (2007). Aging of the midface bony elements: a three-dimensional computed tomographic study. *Plastic and reconstructive surgery*, 119(2), 675–683. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000246596.79795.a8>
- Sklar, J. A., & White, S. M. (2004). Radiance FN: a new soft tissue filler. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 30(5), 764–768. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30214.x>
- Suh, D. H., Jang, H. W., Lee, S. J., Lee, W. S., & Ryu, H. J. (2015). Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 41(6), 720–725. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000368>
- Sulamanidze, M. A., Fournier, P. F., Paikidze, T. G., & Sulamanidze, G. M. (2002). Removal of facial soft tissue ptosis with special threads. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 28(5), 367–371. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.01297.x>
- Sulamanidze, M. A., Shiffman, M. A., Paikidze, T. G., Sulamanidze, G. M., & Gavasheli, L. G. (2001). Facial lifting with APTOS threads. *International Journal of Cosmetic Surgery and Aesthetic Dermatology*, 3(4), 275-281.
- Terino, E. O., & Edward, M. (2008). The magic of mid-face three-dimensional contour alterations combining alloplastic and soft tissue suspension technologies. *Clinics in plastic surgery*, 35(3), 419–417. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2008.02.011>

- Terino, E. O., & Edwards, M. C. (2008). Alloplastic contouring for suborbital, maxillary, zygomatic deficiencies. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 16(1), 33–v. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2007.09.006>
- Tong, L. X., & Rieder, E. A. (2019). Thread-Lifts: A Double-Edged Suture? A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 45(7), 931–940. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001921>
- Villa, M. T., White, L. E., Alam, M., Yoo, S. S., & Walton, R. L. (2008). Barbed sutures: a review of the literature. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(3), 102e–108e. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000299452.24743.65>
- Vratsanos, M.S., Marshall, H., Rápalo, P., & Stauring, L. (2019). Particle Size, pH, and Rheological Characterization of Gels (Lab Report No: 127155v1). Intertek Allentown
- Whitaker, L. A., & Bartlett, S. P. (1991). Skeletal alterations as a basis for facial rejuvenation. *Clinics in plastic surgery*, 18(1), 197–203.
- Woerle, B., Hanke, C. W., & Sattler, G. (2004). Poly-L-lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 3(4), 385–389.
- Zou, C., Liu, Y., Wang, X., Wang, T., & Wang, J. (2020). Vertical Midface Lifting: An Improved Technique for Asians. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 46(11), e88–e95. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002341>

# Anevrizmal Subaraknoid Kanama (aSAK) ve Serebral Vazospazm (SV)

*Dr. Buruç Erkan<sup>1</sup>*

*Dr. Serdar Onur Aydın<sup>2</sup>*

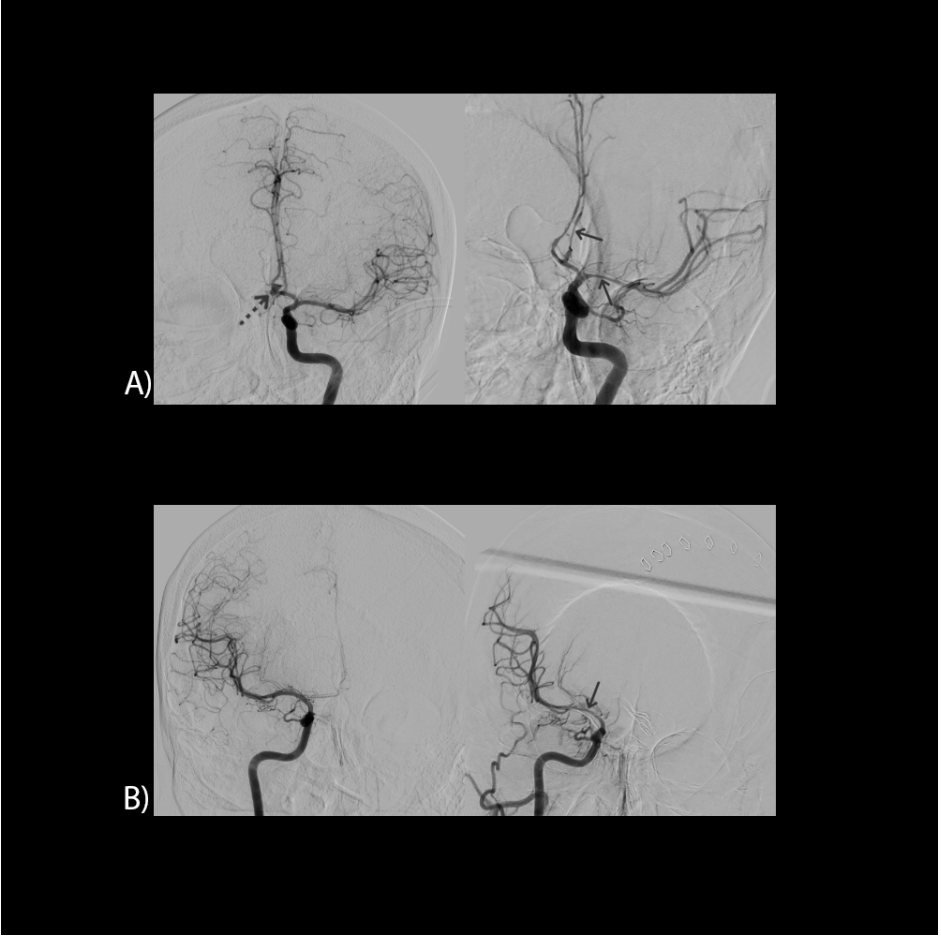
Anevrizmal subaraknoid kanamalar (aSAK) genetik, hücresel, moleküler, sistemsel ve çevresel birçok faktörün bir araya gelerek intrakranial bir anevrizmanın rüptüre olmasıyla ortaya çıkan morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur.(Kaptain, Lanzino, & Kassell, 2000; van Gijn & Rinkel, 2001) Toplumda 6-23/100.000 olarak görülürken %35-60 mortalite ve bunun yanında ciddi kalıcı fiziksel, psikolojik ve kognitif bozukluklara sebebiyet vermektedir. (Almandoz et al., 2014; Steiner et al., 2013; van Gijn & Rinkel, 2001) Serebral vazospazm (SV) ise aSAK sonrası oluşan intrakraniyal arterlerin fokal veya difüz olarak kasılarak damar çapındaki azalma olarak tanımlanmakta olup, serebral iskemiye sebep olarak klinik bozulmaya yol açabilir. Asemptomatik olabileceği gibi radyolojik olarak damarlardaki vazokonstrüksiyon gösterilebilir. (Şekil 1) Klinik semptomları görülmeye başladığında artık serebral iskeminin meydana geldiği anlaşılır. SV varlığı subaraknoid kanaması olan hastaların prognozlarını kötü olarak etkiler ve tedavisi zor bir klinik tablodur.(Dorsch, 1995) SV'ın aSAK sonrası görülme insidansı %30-40 olarak değerlendirilir. Genel olarak aSAK olan vakaların %20-30'u ise SV ilişkili gecikmiş serebral iskemiye giderek enfarkt ortaya çıkar diye kabul edilmektedir. (Li et al., 2019)

---

<sup>1</sup> Beyin Cerrahisi Uzmanı Doktor Buruç Erkan-Başakşehir am Sakura Şehir Hastanesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniği-Orcid No: 0000-0001-8586-0613, burucerkan@gmail.com

<sup>2</sup> Beyin Cerrahisi Uzmanı Doktor Doktor Serdar Onur- Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniği- Orcid No: 0000-0002-6698-468, dr.serdaydin@gmail.com

### Şekil 1: SV'ı Gösteren Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)



**Şekil 1:** aSAK (modifiye Fisher derecesi 4) 36 yaşında bir erkek hastada rüptüre sol internal serebral arter baskın dolan anterior kominikan arter anevrizmasının neden olduğu SV. aSAK sonrası erken dönem çekilen tanı amaçlı dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) görüntüleri ile aynı hastanın klinik SV gelişikten sonra çekilen DSA görüntüleri A) sağ internal karotid arter projeksiyonu B) sol internal korotid arter projeksiyonu (Siyah kalın oklar: vazospazm gelişen damarlar sol anterior serebral arter A2 segmenti, sol orta serebral arter M1 segmenti, sağ orta serebral arter M1)( Siyah kesikli ok: anevrizmatik dolum)



Rüptüre olan anevrizmanın endovasküler veya cerrahi tedavi seçenekleri başarıyla uygulanabilir olmasına rağmen aSAK ve SV erken veya geç dönemde ortaya çıkarak yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. (Balasekaran et al., 2021) aSAK akut dönemde kanama ile birlikte beyin kan akımının düşmesi ve intrakraniyal basınç (İKB)'in artmasına bağlı yaygın serebral iskemi, ödem, hücre yıkımı, kan beyin bariyerinin bozulması ödem ve inflamasyon beyin hasarına yol açar. aSAK'nın neden olduğu bu değişiklikler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir. (Nishizawa, 2013) SV, oluşumunu takip edebilecek, tanı koyabilecek veya tedavi edebilecek bir standart protokol halen oluşturulamamıştır. SV oluşumunu engelleyecek veya tedavi konusunda halen birçok araştırma yapılmakta olup oluşum mekanizması, genetik, hücresel veya moleküler araştırmalar devam etmektedir.

### **SV patofizyolojisi**

SV oluşmasında başlıca hipotezler anevrizma rüptürü sonrası subaraknoid aralığa yayılan kan içeriğindeki spazmotik ajanların beyin arterlerindeki düz kasların regülasyonunu bozarak vazokonstrüksiyona sebep olması üzerine yoğunlaşmıştır. (Welty & Horner, 1990) Konstrüksiyona bağlı kan akımında azalma ile beyinde yetersiz doku beslenmesine bağlı iskemiye doğru bir gidişat söz konusudur. İlk kez anjiyografik SV Ecker ve Riemenschneider (Ecker & Riemenschneider, 1951) tarafından gösterilmiş olup, incelenen beyin tomografilerindeki subaraknoid kanamanın derecelendirilmesiyle yapılan Fisher sınıflaması SV oluşumu arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (Fisher, 1991) Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) kan görülmemesiyle intraparaknoid hematom görülmesi arasından 1 ve 4 olarak yapılan kanama derecesindeki sınıflamalar ile SV oluşumu arasındaki ilişkiye bakıldığında intraventriküler hematom, bazal sisternalarda kalın subaraknoid kanaması olan ve subaraknoid aralıktaki kanın yavaş temizlendiği hastalarda SV görülme olasılığı oldukça yüksektir. SV görülme riskini arttıran faktörler arasında kanama sonrası kötü klinik tablo olması, kanama sonrası bilinç kaybı olması, sigara öyküsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon bulunmaktadır. (de Rooij, Rinkel, Dankbaar, & Frijns, 2013; Harrod, Bendok, & Batjer, 2005) Bunların haricinde kadın cinsiyet, genç yaş, anevrizmanın bulunduğu lokasyon özellikle distal anterior serebral arter anevrizmaları, kokain kullanımı ve japon halkı (Mocco et al., 2006) gibi SV açısından daha duyarlı olabilecek özellikler de bazı çalışmalarca risk faktörü olarak gösterilmiştir. (Abla & Lawton, 2014)

Subaraknoid aralıkta bulunan kanın içindeki ve eritrositlerin yıkımıyla ortaya çıkan ürünler özellikle oksihemoglobin çeşitli metabolik yollar üzerinden damarlarda bifazik olarak erken 1-3. günler ve geç zamanlı olarak 7-10. günlerde daralmaya sebep olduğu ve 21. günde kendiliğinden düzeldiği bilinmektedir. (Li et al., 2019) SV oluşmasında sebep olduğu düşünülen ve son 10 yılda yapılan çalışmalarda SV oluşmasına sebep olan başlıca patofizyolojik faktörler nitrik oksit (NO), endotelin, hipoksik indüklenebilir faktör, inflamasyon ve apoptosis olmuştur. Tedavi arayışları da bu mekanizmalar üzerinden ilerlemektedir. SV'nın büyük ve küçük damarları etkilemesi durumu çözümü zor hale getirmektedir, bu nedenle SV profilaksisi üzerine kapsamlı araştırmalara rağmen etkili bir tedavi halen mevcut değildir. (Cho et al., 2018)

Temel olarak subaraknoid aralıktaki kan içerisindeki oksihemoglobin otooksidasyona mağruz kalır ve serebral arterlerde methemeglobin, superoksid anyon radikalleri ortaya çıkar ve lipid peroksidasyonuna sebep olur.(Findlay, Macdonald, Weir, & BK, 1991) Zararlı radikaller ve peroksidasyon damar duvarlarına, damar duvarlarında bulunan düz kaslara zarar verir. Bu hasarlanma ile vazospasm başlar. Zarar gören damar duvarları endotelial NO sentezinde azalmaya yol açar aynı zamanda ortamda endotelin artar.(Vatter, Konczalla, & Seifert, 2011) NO damarları vazodilate ederek düzenleyici bir madde iken endotelin vasokonstriksiyonu sağlar. Son zamandaki çalışmalar NO ve endotelin 1 üzerinden ilerlemekte olup SV oluşumunda kritik rol üstlendiği düşünülmektedir.(Suhardja, 2004)

### **Klinik değişiklikler**

Nörolojik olarak iyi durumda olan aSAK hastalarında tipik olarak "hayatımın en kötü baş ağrısı" olarak tanımlanan ani başlangıçlı, şiddetli, lokalizasyonu belli olmayan yaygın ve "thunderclap" olarak adlandırılan baş ağrısı görülebilir.(Schwedt, 2013) Kanamanın şiddetine göre baş ağrısından komaya uzanan semptomlara sebep olabilir aynı zamanda bir ani ölüm sebebidir. aSAK sonrası SV oluşumunda anevrizma ve kanamanın lokasyonu, SV derecesine bağlı olarak vazospasm olan arterin beslediği parankim dokusunun iskemisine bağlı o bölgeye özgü nörolojik şikayetler, inme, nöbet, genel nörolojik durumda bozulma, Glasgow koma skalası (GKS)'ında (Tablo 1) gerilemesi görülebilir.(Kairys & Garg, 2018) Genellikle anevrizma kanamasından 1 hafta sonra ortaya çıkar ve ilk 14 gün SV açısından dikkatli olunmalıdır. Klinik genellikle yavaş ve kademeli olarak bozulur az bir grupta ani semptomlar ve nörolojik bozulmalar görülebilir.

### İlişkili semptomlar

Baş ağrısına ek olarak, kısa süreli bilinç kaybı, kusma ve boyun ağrısı veya ense sertliği bulunabilir.(Abraham & Chang, 2016) Nöbetler hastaların yüzde 10'undan daha azında ilk 24 saat içinde ortaya çıkar kötü prognostik faktördür bir göstergesidir.(Rush, Wiskar, Fruhstorfer, & Hertz, 2016). Hastalar özellikle şiddetli kanamalar sonrası GKS'sın (Tablo 1) da ciddi düşüklüklerle gelebilir. aSAK aynı zamanda bir ani ölüm sebebidir, aSAK hastalarının yüzde 11-22'si hastaneye ulaşmadan ölmektedir.(Rautalin, Lindbohm, Kaprio, & Korja, 2021).

### Tetikleyici faktörler

Fiziksel efor, Valsalva manevrası veya duygusal stres ile ilişkili aktiviteler sırasında aSAK gelişebileceğine dair bazı vakalar olmasına karşı, aSAK en sık olarak yorucu olmayan aktivite, dinlenme veya uyku sırasında ortaya çıkar.(Matsuda, 2006) aSAK sonrası geç dönemde nörolojik bozulmanın SV dışında başka sebepleri de olabilir. Beyin ödemi, tekrar kanama, hidrosefali, sepsis, hiponatremi, hipotansiyon veya hipoksi gibi birçok neden beraber veya tek başına nörolojik bozulmaya sebep olabilir ve SV'dan ayrı tanı yapılmalıdır. (Müller & Müller, 2018)

**Tablo 1: Glaskow Koma Skalası**

Göz	Motor Tepki	Sözel Tepki
Spontan açabiliyor	4 Emirlerle uyar	6 Oryante
Sözel uyararla açabiliyor	3 Ağrıyı lokalize yanıt	5 Konfüze
Ağrılın uyararla açabiliyor	2 Ağrıya fleksör yanıt	4 Anlamsız kelime ile yanıt
Ağrıya cevapsız	1 Ağrıya anormal fleksör yanıt	3 Anlamsız ses ile yanıt
	Ağrıya ekstensör yanıt	2 Tepki yok
	Ağrıya cevapsız	1

### Tanısal yaklaşımlar

Şiddetli baş ağrısı, ani gelişen nörolojik defisit, açıklanamayan bilinç kaybı gibi şikayetleri olan hastalarda ilk yapılması gereken işlem beyin BT olmalıdır. (Al-Shahi, White, Davenport, & Lindsay, 2006) Beyin BT genelde tanı koydurucu olup eğer aSAK'tan şüpheleniyor ama BT'de tanı için yeterli kanı oluşmamışsa ikinci basamak genellikle lomber ponksiyondur. Beyin omurilik sıvısında eritrosit görülmesi veya ksantokromik görünüm tanı koydurucudur. (April & Long, 2021)

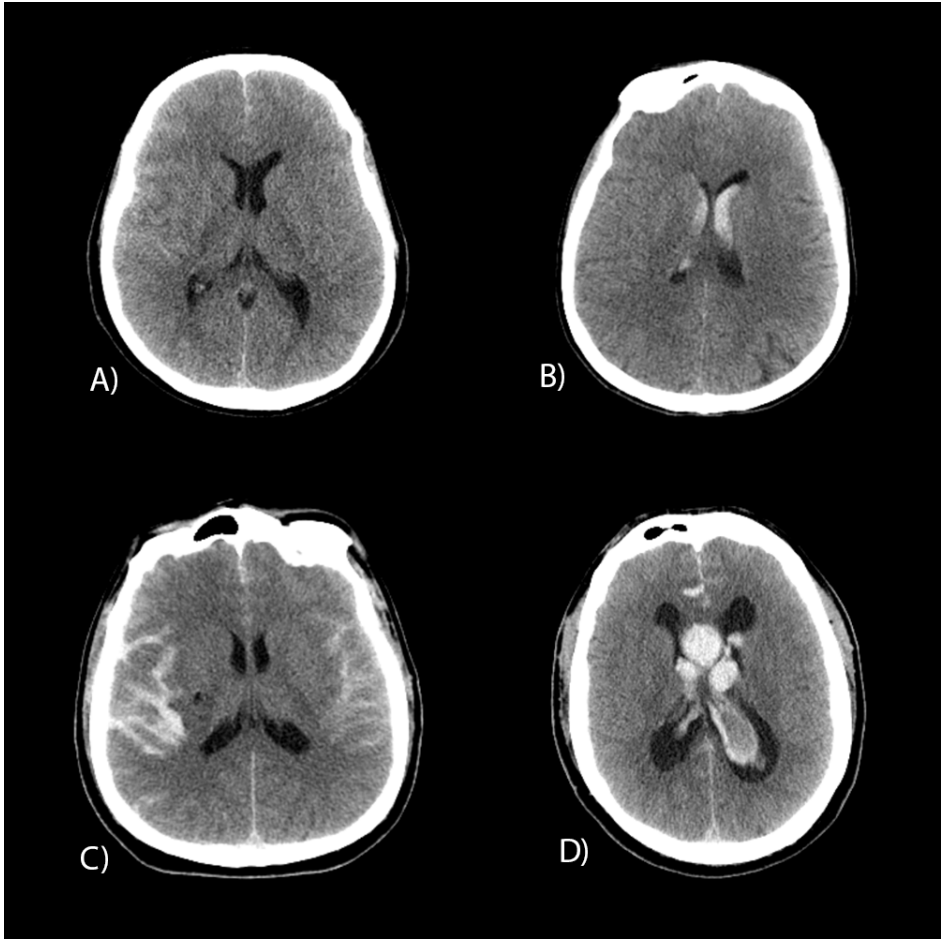
Beyin BT görüntülerinde subaraknoid aralıklarda ve sisternalarda hiperdens, kanama alanları görülmesi en sık görülen bulgulardır.(Weaver & Fisher, 1994) Kanama düzeyi yaygın olarak Fisher Sınıflaması ile derecelendirilir. Fisher sınıflaması ile aynı zamanda SV risk ve prognoz tahmini yapılır. Kalın subaraknoid kanamaları olan intraserebral hematoma gibi büyük kanamalara yol açmış anevrizmalarda erken veya geç dönem SV riski yüksektir.(Rosen & Macdonald, 2005) 2001 yılında Fisher sınıflamasının ventriküle açılmış kanamaların sınıflamada yerlerini yeniden gözden geçirerek modifiye Fisher sınıflamasını yayınladı.(Claassen et al., 2001) (Tablo 2) (Şekil 2) BT anjiyografi sonrası hastanın klinik bulguları değerlendirilerek kanamaya sebep olan anevrizmaya yönelik tedaviye geçilebileceği gibi DSA çekilerek serebral vasküler yapılar ortaya konarak tedavi planlanabilir. (Şekil 1)

**Tablo 2: Modifiye Fisher Sınıflaması, SV'da Vazospazm Risk**

Derece	Beyin BT Taramasında Kanın Görünümü	SV Risk Yüzdesi
0	SAK, İVK yok	*
1	Fokal veya diffüz ince SAK, İVK yok	24%
2	Fokal veya diffüz ince SAK, İVK var	33%
3	Kalın SAK, İVK yok	33%
4	Kalın SAK, İVK var	40%

Subaraknoid Kanama (SAK), İntraventriküler Kanama (İVK), İntraserebral Kanama (ISK)

\*istatistiksel veriler (Frontera et al., 2006) alınmıştır.

**Şekil 2: Modifiye Fisher Sınıflaması**

Şekil 2: Modifiye Fisher Sınıflaması BT derecelendirme örneği: A) Derece 1 (IVK olmaksızın minimal veya yaygın ince SAK; düşük semptomatik vazospazm riskini gösterir, B) Derece 2 (IVK ile minimal veya ince SAH) C) Derece 3 (İVK kalın SAK), semptomatik vazospazm için orta düzeyde riske işaret eder; D) Derece 4 (IVK ile kalın SAK), semptomatik vazospazm için yüksek riske işaret eder. Subaraknoid Kanama (SAK), İntraventricüler Kanama (İVK), İntraserebral Kanama (İSK)

İlk başvuru anında aSAK'lı hastaların klinik sınıflandırmasını standardize etmek için pratikte bir dizi derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Hunt ve Hess (Tablo 3) ve Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu tarafından önerilen derecelendirme sistemi (WFNS) (Tablo 4) en yaygın kullanılanlar arasındadır. (Rosen & Macdonald, 2005; Tamargo, Walter, & Oshiro, 1997) WFNS sistemi, motor eksikliğinin varlığı ile birlikte GKS'nu (Tablo 1) içerir.

**Tablo 3: Hunt ve Hess Derecelendirme Sistemi**

Derece	Norolojik Durum	Mortalite Yüzdesi
0	Semptomsuz rüptüre olmamış anevrizma	1%
1	Asemptomatik veya hafif baş ağrısı ve hafif ense sertliği	1%
1a	Akut meningeal veya beyin iritasyonu yok ancak nörolojik defisit mevcut	1%
2	Orta şiddetli baş ağrısı, ense sertliği kranial sinir paralizisi dışında nörolojik defisit yok	5%
3	Uykuya meyil, konfüze veya hafif fokal nörolojik defisit	19%
4	Stupor, orta veya şiddetli hemiparezi olası erken deserebre postür	42%
5	Derin Koma deserebre postür	77%

\*istatistiksel veriler (Hacein-Bey & Provenzale, 2011) alınmıştır.

**Tablo 4: Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Subaraknoid Kanama Derecelendirme Skalası**

Derece	GKS skoru & Motor Defisit	Hayatta Kalım Yüzdesi
0	Rüptüre Olmamış Anevrizma	
1	15 & Motor defisit yok	70%
2	13- 14 & Motor defisit yok	60%
3	13- 14 & Motor defisit var	50%
4	7- 12 & Motor defisit var veya yok	20%
5	3- 6 & Motor defisit var veya yok	10%

\*istatistiksel veriler (Patel & Samuels, 2012) alınmıştır.

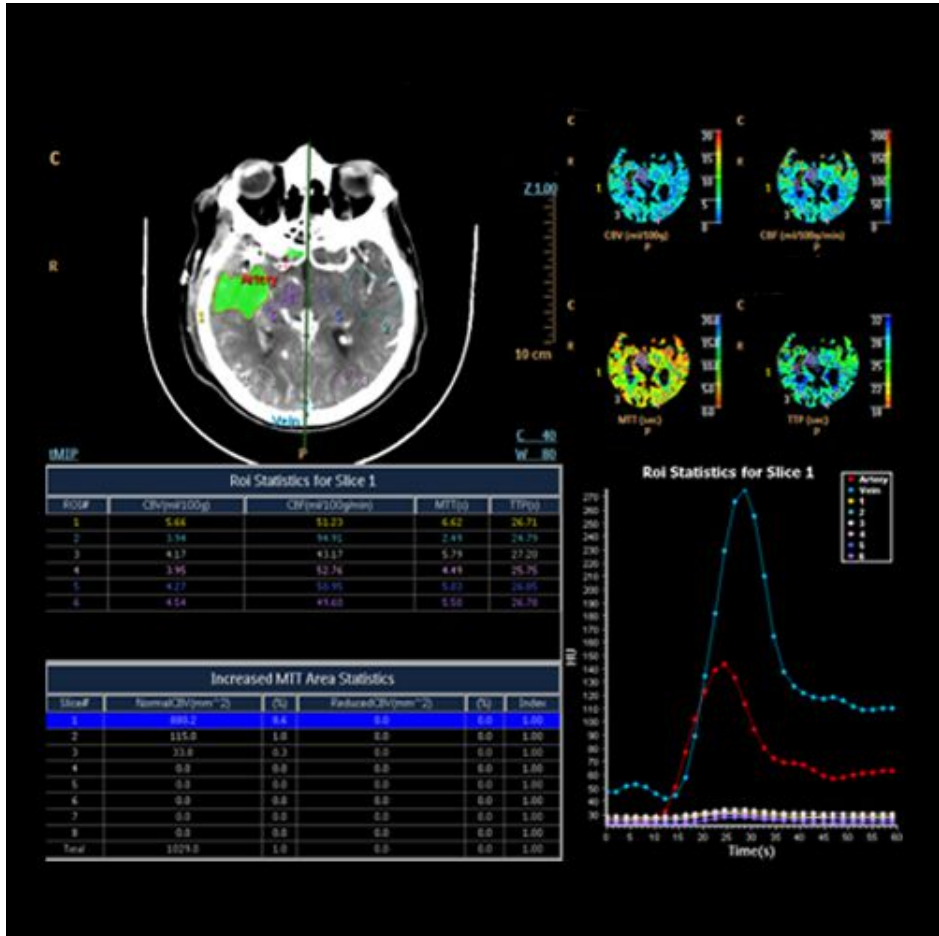
SV genel olarak klinik bir tanı olup damarlardaki daralmanın somut olarak gösterilebilmesi için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anjio, beyin BT anjio, transkranyal doppler ultrasonografi (TDUSG) ve DSA gibi yöntemler kullanılabilir. SV'dan şüphelenilen aSAK hastalarının yalnızca 3'te 1'inde damarlarda vazospazm gözlelenebilir bu nedenle klinik tanı ön plandadır. (Şekil 1)

**DSA:** SV tanısında altın standart olup %50'den fazla görülen daralma ciddi 25-50 arası daralma orta derece, %25'ten az olan daralmalar hafif SV kabul edilir.(Etminan & Macdonald, 2017) DSA ile tanı ve aynı anda intraarteriyel tedavi seçenekleri de söz konusudur. (Şekil 1)

**TDUSG:** Damar daralmasını direk göstermese de SV bağılı daralan damar lümeni nedeniyle damar içi kan akım hızındaki değişikliği gösterir. Orta serebral arter (OSA)'daki 120 cm/saniyeden büyük hızlar vazospazm ile uyumlu iken 200 cm/saniyeden büyük olanlar şiddetli vazospazm göstergesidir. (Bell, LaGrange, Maier, & Steinberg, 1992) Kan basıncı ve genel serebral kan akımındaki değişiklikler gibi diğer faktörlerin akım hızını etkilemesinden dolayı, intrakraniyal kan hızına ek olarak servikal internal karotid arter hızının ölçülmesi ve oranlanması anlamlı sonuçlar vermektedir.  $V_{OSA} / V_{internal}$  serebral arter olarak hesaplanan Lindegaard oranının 3'ten büyük olması vazospazm ile tutarlıdır. (Aaslid, 2002) Baziler arter ve vertebral arter arasında da benzer bir hız oranı mevcut olup baziler arter vasospazmının tahmininde kullanılabilir. TDUSG anatomik ve teknik özellikler sebebiyle daha çok yüzeysel yerleşimli damarlarda net sonuçlar verirken, yatak başında ve non-invaziv bir yöntem olması sebebiyle günlük uygulanabilirliği ile SV ve tedavi takibinde anlamlı sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur.

Beyin BT ve MRG, aSAK ve SV takibinde sıkça kullanılan tetkikler olup özellikle MRG perfüzyon gittikçe önem kazanmaktadır. MRG perfüzyon ve BT perfüzyon (Şekil 3) görüntülemeleri ile erken dönemde enfarktüse sebep olacak iskemik alanların saptanması mümkün olup BT perfüzyon ile kan akım hızı beyin kan volümü gibi başka parametrelerde gözlemlenebilir. (Chung, Abdalkader, & Nguyen, 2021; de Oliveira Manoel et al., 2014) Cerrahi sonrası BT'de klip artefakları görülebilmesi nedeniyle aSAK bölgesindeki vasküler yapılar net değerlendirilemeyebilir. Büyük hacimli subaraknoid kanama varlığı en büyük risk faktörüdür. BT derecelendirme sistemi olan modifiye Fisher sınıflaması ile yapılan çalışmalarda SV ve kötü prognoz ile modifiye Fisher sınıflaması arasında belirgin bir prediktif faktör olduğu görülmüştür. (Kramer et al., 2008)

Şekil 3: BT perfüzyon



Şekil 3: Sağ OSA arter anevrizması mikrocerrahi klip tedavisi sonrası serebral iskemi araştırılması için çekilen Beyin BT perfüzyon görüntüsü

**Elektroensefalografi (EEG):** Reversible serebral iskemi tanısında kullanılmakta olup aSAK hastalarında iskemi olduğunu gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Sürekli EEG takibi yapılarak beyin dalgaları takip edilen hastalarda alfa delta dalga oranlarına bakılarak serebral iskemi takibi yapılabilir. (Kondziella et al., 2015)



## EK yöntemler

**Xenon CT ve nükleer görüntüleme:** Beyin perfüzyonu hakkında güvenilir bilgi vermesine rağmen BT ve MRG kadar klinikte kullanılabilirliği ve ulaşılması kolay değildir.

**Near Infrared Spectroscopy (NIRS):** Yatak başında kullanılacak teknolojik olarak pulse oksimetrelerle benzeyen ve oksihemoglobinin ve deoksihemoglobinin NIRS tarafından gönderilen ışığı absorbe etmesiyle bazal değerlerle oranları kıyaslanarak takip edilebilir.(Bensaidane et al., 2020; Khozhenko, Lamperti, Terracina, & Bilotta, 2019) Kortikal oksijen saturasyonu ve total hemoglobin takibi yaparak iskemiye saptamaktadır.

**Licox ve Neurotrend:** The Licox Brain Tissue Oxygenation (pBtO<sub>2</sub>) Probe (Integra Neurosciences, Plainsboro, New Jersey) and the Codman Neurotrend Serebral Tissue Monitoring System (Diametrics Medical, Minneapolis, Minnesota) intraparenkimal olarak bir adet burrhole ile pBtO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, pH, İKB ve beyin sıcaklığını takip edebilmektedir.(Cyrous, O'Neal, & Freeman, 2012) İnvaziv olarak yerleştirildikleri bölgeden bilgi sağlarlar.

**Mikrodializ:** Yatakbaşı mikrodializ ile intraparenkimal olarak glutamat, glukoz, laktat, piruvat, gliserol gibi maddelerin düzeylerini ve oranlarını hesaplayarak serebral iskemi ve vazospasm ile ilgili bilgi verdiği gösterilmiştir.(Peerdeman, Girbes, & Vandertop, 2000)

Olası SV risk durumu yüksek hastaların nörolojik durumları yakın takip edilmeli, nörolojik takibi yapılamayan hastalarda ise görüntüleme yöntemleri ile takip önerilmektedir.

## Subaraknoid kanama ve SV tedavisi

Subaraknoid kanama tedavisi sistemik ve nörolojik bulguların yakın takip edilmesini gerektiren ve bu konuda tecrübeli nörovasküler ekipler tarafından takip edildiğinde daha iyi sonuçlar alınabilen bir patolojidir. aSAK'lar da tekrar kanama riski ilk 2-12 saatte maksimumdur. İlk 24 saat içinde %4 ile %13.6 arasında rapor edilen oranlar vardır. Aslında, yeniden kanamaların üçte birinden fazlası semptomların başlamasından sonraki 3 saat içinde ve neredeyse yarısı 6 saat içinde meydana gelir.(Connolly Jr et al., 2012) İlk günden sonra kümülatif tekrar kanama riski yaklaşık %40, mortalite oranı ise yaklaşık %40'tır. İlk kanamadan 4 hafta sonra yeniden kanama riski yılda %3 oranında azalır.(Cho et al., 2018) Subaraknoid kanamaya sebep olan anevrizmanın, tekrar kanama riski, hastanın klinik ve vital bulguları göz önüne alınarak en yakın zamanda cerrahi veya endovasküler tedavisi yapılmalıdır. Bu nedenden

dolayı 7 günden sonra planlanan cerrahi yaklaşım yerine 3 gün (72 saat) içindeki zamanlama ile cerrahi yaklaşım benimsenmiştir.(Cho et al., 2018) Cerrahi ve endovasküler tedavilerin avantajları ve dezavantajları olup halen tartışma konusudur.

### Medikal Tedavi

Üçlü-H tedavisi, SV için konvensiyonel ve alışılmış tedavi yöntemidir. Hipervolemi, indüklenmiş hipertansiyon ve hemodilüsyon anlamına gelir. Ancak kan viskozitesini azaltmak için hemodilüsyon, 3H tedavisi içinde yer alsa da son dönemde hastalara uygulanmamaktadır. Son yapılan randomize kontrollü çalışmalar hemodilüsyon ve hipervoleminin klinik olarak anlamlı etkisini gösterememişlerdir. (Loan, Wiggins, & Brennan, 2018) 3H tedavisi SV önlemeyi ve tedavi etmeyi amaçlamaktadır, ancak akciğer ödemi, miyokard enfaktüsü, hiponatremi, pnömoni ve hastane efeksiyonları bu tedavinin komplikasyonları arasındadır. 2012 yılında Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği, norvolomik ve indüklenmiş hipertansiyon tedavisini önermektedir. (Connolly Jr et al., 2012) aSAK sonrası hastalarda hipovolemi ve serebral kan akımının azalması başlıca SV risk faktörüdür. Sodyum miktarının azalmasına bağlı beyinde beyin natriüretik peptid artışı gösterilmiştir. Hipervolemi ve normolemi arasında belirgin bir fark gösterilmiş değildir.(Dankbaar, Slooter, Rinkel, & vander Schaaf, 2010)

Hiponatremi aSAK hastalarında sık rastalanan bir patolojidir. (%30) Hiponatremi SV görülme riskini arttırır bu nedenle yakın takibi ve profilaktik tedavisi önerilmektedir. Fludrokortizon ve %3'lük hipertonik salin infüzyonu gibi hiponatremiyi önleyici profilaktik tedaviler önerilmektedir.(McGirt, Ambrossi, Huang, & Tamargo, 2009)

Kalsiyum kanal antagonisti (L-tipi kalsiyum kanalı) olan nimodipin vazospazm riskini azaltmaya yardımcı olmak için SAK'si olan hastalarda rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak yaygın kullanımına rağmen vazospazmı önlemedeki kesin etki mekanizması net değildir. Hücre içi kalsiyum seviyelerinde azalma, serebral arter düz kasının seçici gevşemesi ve küçük damar kollaterallerinin açılması, nimodipinin vazospazmı önlemedeki etkinliğinin olası nedenlerinden bazılarıdır. (Budohoski et al., 2014) 2012 Avrupa ve Amerika, 2018 Kore klavuzları net ve güçlü şekilde oral nimodipin profilaktik tedavi önermekte. İntravenöz kullanımı ancak enteral verilemeyen durumlarda önerilmektedir.(Cho et al., 2018; Connolly Jr et al., 2012; Steiner et al., 2013)

Serebral iskemi riski taşıyan aSAK'lı hastalarda anemiyi tedavi etmek için eritrosit transfüzyonunun kullanılması makul olabilir. Trasfüzyon endikasyonu

oluşturan hemoglobinin değeri üzerinde bir konsensüs yoktur. (Cho et al., 2018) (Won-Sang Cho 2018) aSAK olan hastalarda HB 9 üstünde tutulmaya çalışılır. (Bellander et al., 2004; Smith, 2007)

Magnezyum, güvenli olan ve kan beyin bariyerini aşan, rekabetçi olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistidir. Klinik öncesi inme modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Magnezyum ayrıca sıçanlarda deneysel SAK sonrasında serebral iskemiyi tersine çevirir ve enfarktüs hacmini azaltır. aSAK'lı hastalarda gecikmiş serebral iskemiyi sıklığını azaltmada magnezyumun faydalı olduğu düşünülmüştür. (van den Bergh, Dijkhuizen, & Rinkel, 2004) Ancak çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir. (Datar & Rabinstein, 2017; Otten, Mocco, Connolly, & Solomon, 2008)

Bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan simvastatin, atorvastatin gibi statinlerin, kolesterolü düşürmenin yanı sıra, beyin hasarının serum belirteçlerini azalttığı ve aSAK sonrası vazospazmı azalttığı gösterilmiştir. (Sugawara et al., 2011) Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesi genellikle SAK sonrası azalır ve deneysel çalışmalar simvastatinin eNOS aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Ancak şu an akut dönemde statin uygulamasından sağ kalıma herhangi bir fayda gösterilebilmiş değildir.

Silostazol, fosfodiesteraz 3'ü inhibe ederek trombosit agregasyonunun inhibisyonu, vazodilatasyon ve anti-inflamasyon ile sonuçlanır. Randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derleme ve meta-analizler de silostazolün etkisini incelemiş ve anjiyografik SV'yi azaltmada etkinliği göstermiştir. Ayrıca silostazolün SV ile ilişkili yeni serebral enfarktüsleri azalttığı rapor edilmiştir. (Boulouis et al., 2017; Li et al., 2019; Senbokuya et al., 2013)

Steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, spesifik hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder ve sonuç olarak lökosit-endotelial hücre etkileşimlerini bozabilir. Deneysel çalışmalar, kontrollü salımlı polimerler kullanılarak gerçekleştirilen ibuprofen'in vazospazmı azalttığı, Aspirin'in trombosit fonksiyonunu ve tromboksan üretimini inhibe ettiği ve çeşitli kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik hastalık riskini azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur. (Frazier, Pradilla, Wang, & Tamargo, 2004)

Endotelin Reseptör Antagonistleri ETA ve ETB denen reseptörlere yapılarak etki gösterir. Çeşitli ilaçlar geliştirilmiş olup TAK-44, clazosentan, gibi maddeler bu reseptörler aracılığı ile arteriol vasokonstriksiyonunu engeller. (Frazier et al., 2004) Bazı çalışmalar da ise mortalite ve morbidite üzerinde anlamlı değişikliği gösterilememiştir. (Li et al., 2019; Reddy et al., 2014)

Profilaktik intrasisternal veya intratekal fibrinolitik tedavinin SV azaltmaya yönelik kullanımına dair çalışmalar mevcuttur. Teorik avantajları,

intraventricüler ve subaraknoidlerin hızlandırılmış lizisini içerir. Ancak hasarlı beyinde trombolitik ajan kullanılması fikri çok kabul görmemiştir.

Trilazad Mesylate, demir bağımlı lipid peroksidasyonu inhibisyonu yapar ve serbest radikalleri azaltır. aSAK için kullanımına dair çalışmalarda semptomatik SV azalma saptanmasına rağmen serebral iskemide ve Glaskow çıkış skorlamalarında anlamlı sonuç saptanamamıştır.(Jang, Ilodigwe, & Macdonald, 2009)

Yine aynı şekilde subaraknoid aralıktaki kanın temizlenmesine yönelik cerrahi sırasında lamina terminalis fenestrasyonu önerilmiştir. Bu yöntem aynı zamanda hidrosefaliye de etkili olduğu düşünülmektedir. Lomber drenajın semptomatik SV azalttığına yönelik çalışmalar da mevcuttur.(Koyanagi et al., 2017)

### **Endovasküler tedavi**

### **Endovasküler tedavi**

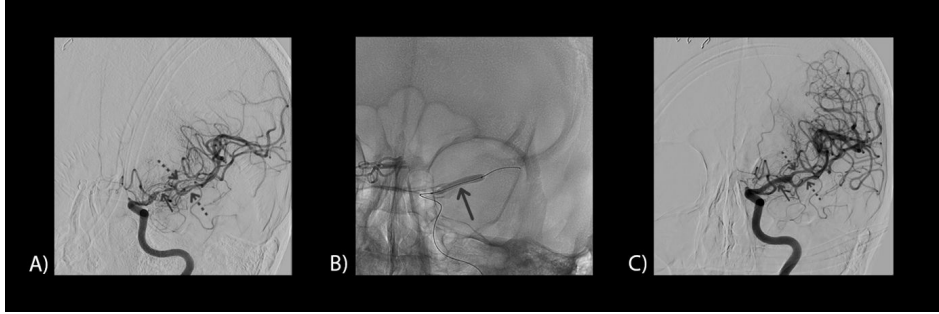
SV'da endovasküler tedavi düşünülmesi gereken durumlar:

- Tıbbi tedaviye dirençli semptomatik vazospazm
- Anjiyografik vazospazmın vasküler bölgesine atıfta bulunan nörolojik defisitler
- Vazodilatörlerin intraarteriyel infüzyonu için ilk anjiyografik çapın %25 ila %50'si arasında damar çapında azalma
- Perküten transluminal balon anjioplasti (PTA) için anjiyografik olarak başlangıç çapının %50'sinden fazla damar çapı küçülmesi (Şekil 4)
- Anjiyogramdan önce vazospazmın neden olduğu iskemik enfarktüs düşündüren kontrastsız beyin BT taramasında herhangi bir hipodansite olmadığı durumlarda yapılan ve medikal tedaviye dirençli olduğu anlaşılan SV'a erken dönemde uygulanması faydalıdır.
- (Connolly Jr et al., 2012; Dhar et al., 2016; Zwienenberg-Lee et al., 2008)

Arter içi vazodilatör olan papaverin bir fosfodiesteraz inhibitörü olup intraarteriyel infüzyon tedavisinde en sık kullanılmış vazodilatördür. Nöbetler ve İKB'de yükselmeye sebep olabilmesi nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır.(McGuinness & Gandhi, 2010) Nimodipin gibi çeşitli kalsiyum kanal antagonistleri, kalsiyum kanallarını bloke ederek düz kas hücrelerine kalsiyum girişini azaltarak damar kontraksiyonlarını engellemeyi bilinmektedir. Nimodipinin enteral kullanımının SV üzerindeki etkililiği bilinmektedir.

İntraarteriyel kullanımının da SV önlemeye yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (Kieninger et al., 2018)

#### Şekil 4 Balon Anjioplasti



Şekil 4: aSAK sonra serebral arterler (modifiye Fisher derecesi 3) 50 yaşında bir kadın hastada rüptüre sağ internal serebral arter baskın dolan anterior kominikan arter anevrizmasının neden olduğu mikrocerrahi klipe kapatıldı. Takiplerinde afazi ve sağ hemiparazi gelişti. A) Sol OSA'da belirgin vazospazm ve distal dallarda yavaş akım saptandı. (Siyah ok şiddetli sol OSA M1 segment vazospazmı, siyah kesikli ok sol OSA M2 segmentleri vazospazmı) üzerine olguya 2ml milrinon, 5 mg verapamil ve 2 mg nimodipin uygulandı. Bir süre beklenmesini takiben alınan kontrol görüntülerde cevap alınamadı. B) 4x20 mm ebatlı kompliyen balon ile sol OSA M1 segmente balon anjioplasti uygulandı. (Siyah ok balon kateter) C) DSA görüntüleri müdahale sonrası damar kalibresinde ve distal dallarda akışta iyileşme görüldü. (Siyah ok OSA M1 segment vazospazmın düzelmesi, siyah kesikli ok sol OSA M2 segmentleri vazospazmı düzelmesi)

Tüm hastalar normovolemik İKB kontrol altında, hafif hipertansif günlük yakın nörolojik takip imkanı varsa TDUSG ile günlük yatak başı takip yapılmalıdır. Tüm hastalar nimodipini ağızdan veya nazogastrik ile almalı ve vitalleri yakın takip edilmelidir. Fokal veya genel nörolojik bozulma sonrası önce hiponatremi, hipoksi, hipotansiyon, hipo/hiper glisemi, ateş, İKB artışı ve nöbet gibi nedenler dışlanmalı ardından beyin BT ile kraniyal görüntüleme ile hidro-sefali, rebleeding, ödem, enfarkt veya hematoma ihtimali dışlanmalıdır. Ardından TDUSG, NIRS, parankimal oksimetri, mikrodializ gibi elimizdeki yöntemlerle serebral doku perfüzyonu öğrenilmeye çalışılır. BT anjiyo veya DSA anjiyo ile vasküler görüntüleme ve damarlarda daralma incelenebilir. SV düşünlü-

yorsa perfüzyon BT ve/veya diffüzyon MRG ile de doku perfüzyonu değerlendirilebilir ve bir an önce tedaviye geçilmeli, tansiyon desteklenmeli, O2 saturasyonu yüksek tutulmalı, İKB yükselmesi önlenmelidir. Tüm nedenler dışlandıktan sonra medikal tedaviye rağmen düzelmeyen kliniği olan hastalarda ana arterlerde daralma varsa balon anjioplasti düşünülmelidir.

### **Sonuç**

Tanı, takip ve tedavisi zor, morbidite ve mortalitesi yüksek ve patofizyolojisi oldukça kaşık ve henüz aydınlatılamamış bir durum olan aSAK ve SV günümüz nöroşirürji pratiğinin halen en zorlu intrakraniyal patolojilerinden biridir. SV tanısı klinik şüphe ile konur ve görevli sağlık çalışanın günlük takip ve muayeneleri sırasında fark edilerek müdahale edilebilir. Bu nedenle Fisher sınıflamasında SV riski yüksek olan hastalar yakın takip edilmelidir. Birçok medikal tedavi yöntemi denenmekte olup halen nimodipin gibi faydalı ve genel kullanımı olan bir ilaç farmakolojik olarak soruna kesin çözüm getirememiştir. Modern teknikler ve teknolojik takip araçlarına rağmen etkisi kanıtlanmış ve geniş kullanım alanı olan teknikler henüz literatüre kazandırılmamıştır. Mümkün olan en kısa sürede kanamaya sebep olan anevrizmanın cerrahi veya endovasküler tekniklerle kapatılması daha sonrasında erken ve geç dönem komplikasyonlara karşı hastanın yakın takibi önem taşımaktadır.

## Referanslar

- Aaslid, R. (2002). Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *European journal of ultrasound*, 16(1-2), 3-10.
- Abla, A. A., & Lawton, M. T. (2014). Anterior cerebral artery bypass for complex aneurysms: an experience with intracranial-intracranial reconstruction and review of bypass options. *Journal of neurosurgery*, 120(6), 1364-1377.
- Abraham, M. K., & Chang, W.-T. W. (2016). Subarachnoid hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics*, 34(4), 901-916.
- Al-Shahi, R., White, P. M., Davenport, R. J., & Lindsay, K. W. (2006). Subarachnoid haemorrhage. *Bmj*, 333(7561), 235-240.
- Almandoz, J. E. D., Kadkhodayan, Y., Crandall, B. M., Scholz, J. M., Fease, J. L., Anderson, R. E., & Tubman, D. E. (2014). Diagnostic yield of delayed neurovascular imaging in patients with subarachnoid hemorrhage, negative initial CT and catheter angiograms, and a negative 7 day repeat catheter angiogram. *Journal of neurointerventional surgery*, 6(8), 637-642.
- April, M. D., & Long, B. (2021). Lumbar Puncture Is Necessary for Ruling Out Atraumatic Subarachnoid Hemorrhage Six Hours After Symptom Onset. *Annals of Emergency Medicine*, 77(6), 641-643.
- Balasekaran, N., Soelar, S., Anbarasen, L., Cham, C., Rajandram, R., & Sia, S. (2021). Vasospasm and delayed cerebral ischaemia in patients with spontaneous subarachnoid haemorrhage (aneurysmal and pretruncal non-aneurysmal): a centre's perspective. *The Medical Journal of Malaysia*, 76(1), 17-23.
- Bell, T. E., LaGrange, K. M., Maier, C. M., & Steinberg, G. K. (1992). Transcranial Doppler: correlation of blood velocity measurement with clinical status in subarachnoid hemorrhage. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 24(4), 215-219.
- Bellander, B.-M., Cantais, E., Enblad, P., Hutchinson, P., Nordström, C.-H., Robertson, C., . . . Ungerstedt, U. (2004). Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive care medicine*, 30(12), 2166-2169.
- Bensaidane, M. R., Turgeon, A. F., Lauzier, F., English, S. W., Leblanc, G., & Francoeur, C. L. (2020). Neuromonitoring with near-infrared spectroscopy (NIRS) in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review protocol. *BMJ open*, 10(11), e043300.
- Boulouis, G., Labeyrie, M. A., Raymond, J., Rodriguez-Regent, C., Lukaszewicz, A. C., Bresson, D., . . . Oppenheim, C. (2017). Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*, 27(8), 3333-3342.

- Budohoski, K. P., Guilfoyle, M., Helmy, A., Huuskonen, T., Czosnyka, M., Kirillov, R., . . . Kirkpatrick, P. J. (2014). The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(12), 1343-1353.
- Cho, W.-S., Kim, J. E., Park, S. Q., Ko, J. K., Kim, D.-W., Park, J. C., . . . Joo, S.-P. (2018). Korean clinical practice guidelines for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 61(2), 127.
- Chung, D. Y., Abdalkader, M., & Nguyen, T. N. (2021). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurologic Clinics*, 39(2), 419-442.
- Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., . . . Mayer, S. A. (2001). Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, 32(9), 2012-2020.
- Connolly Jr, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., . . . Ogilvy, C. S. (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43(6), 1711-1737.
- Cyrous, A., O'Neal, B., & Freeman, W. D. (2012). New approaches to bedside monitoring in stroke. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(8), 915-928.
- Dankbaar, J. W., Slooter, A. J., Rinkel, G. J., & vander Schaaf, I. C. (2010). Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical Care*, 14(1), 1-10.
- Datar, S., & Rabinstein, A. A. (2017). Postinterventional critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Current opinion in critical care*, 23(2), 87-93.
- de Oliveira Manoel, A. L., Mansur, A., Murphy, A., Turkel-Parrella, D., Macdonald, M., Macdonald, R. L., . . . Effendi, K. (2014). Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Critical Care*, 18(6), 1-13.
- de Rooij, N. K., Rinkel, G. J., Dankbaar, J. W., & Frijns, C. J. (2013). Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*, 44(1), 43-54.
- Dhar, R., Washington, C., Diringer, M., Zazulia, A., Jafri, H., Derdeyn, C., & Zipfel, G. (2016). Acute effect of intravenous sildenafil on cerebral blood flow in patients with vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*, 25(2), 201-204.
- Dorsch, N. W. (1995). Cerebral arterial spasm-a clinical review. *British journal of neurosurgery*, 9(3), 403-412.
- Ecker, A., & Riemenschneider, P. A. (1951). Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurisms. *Journal of neurosurgery*, 8(6), 660-667.
- Etmnan, N., & Macdonald, R. (2017). Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Handbook of clinical neurology*, 140, 195-228.



- Findlay, J., Macdonald, R., Weir, & BK. (1991). Current concepts of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 3(4), 336-361.
- Fisher, M. (1991). Primary intracerebral and subarachnoid hemorrhage an approach to diagnosis and therapy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 49(3), 233-242.
- Frazier, J. L., Pradilla, G., Wang, P. P., & Tamargo, R. J. (2004). Inhibition of cerebral vasospasm by intracranial delivery of ibuprofen from a controlled-release polymer in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 101(1), 93-98.
- Frontera, J. A., Claassen, J., Schmidt, J. M., Wartenberg, K. E., Temes, R., Connolly, E. S., . . . Mayer, S. A. (2006). Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*, 59(1), 21-27.
- Hacein-Bey, L., & Provenzale, J. M. (2011). Current imaging assessment and treatment of intracranial aneurysms. *American Journal of Roentgenology*, 196(1), 32-44.
- Harrod, C. G., Bendok, B. R., & Batjer, H. H. (2005). Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*, 56(4), 633-654.
- Jang, Y. G., Ildigwe, D., & Macdonald, R. L. (2009). Metaanalysis of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*, 10(1), 141.
- Kairys, N., & Garg, M. (2018). Acute Subarachnoid Hemorrhage.
- Kaptain, G. J., Lanzino, G., & Kassell, N. F. (2000). Subarachnoid Haemorrhage. *Drugs & aging*, 17(3), 183-199.
- Khozhenko, A., Lamperti, M., Terracina, S., & Bilotta, F. (2019). Can cerebral near-infrared spectroscopy predict cerebral ischemic events in neurosurgical patients? A narrative review of the literature. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 31(4), 378-384.
- Kieninger, M., Flessa, J., Lindenberg, N., Bele, S., Redel, A., Schneiker, A., . . . Silbereisen, V. (2018). Side effects of long-term continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*, 28(1), 65-76.
- Kondziella, D., Friberg, C. K., Wellwood, I., Reiffurth, C., Fabricius, M., & Dreier, J. P. (2015). Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocritical care*, 22(3), 450-461.
- Koyanagi, M., Fukuda, H., Lo, B., Uezato, M., Kurosaki, Y., Sadamasa, N., . . . Yamagata, S. (2017). Effect of intrathecal milrinone injection via lumbar catheter on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 128(3), 717-722.
- Kramer, A. H., Hehir, M., Nathan, B., Gress, D., Dumont, A. S., Kassell, N. F., & Bleck, T. P. (2008). A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 109(2), 199-207.

- Li, K., Barras, C. D., Chandra, R. V., Kok, H. K., Maingard, J. T., Carter, N. S., . . . Asadi, H. (2019). A review of the management of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World neurosurgery*, 126, 513-527.
- Loan, J. J., Wiggins, A. N., & Brennan, P. M. (2018). Medically induced hypertension, hypervolaemia and haemodilution for the treatment and prophylaxis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review. *British journal of neurosurgery*, 32(2), 157-164.
- Matsuda, M. (2006). Circumstances precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 64, 550-553.
- McGirt, M. J., Ambrossi, G. L. G., Huang, J., & Tamargo, R. J. (2009). Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study. *Journal of neurosurgery*, 110(5), 968-974.
- McGuinness, B., & Gandhi, D. (2010). Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery Clinics*, 21(2), 281-290.
- Mocco, J., Ransom, E. R., Komotar, R. J., Mack, W. J., Sergot, P. B., Albert, S. M., & Connolly Jr, E. S. (2006). Racial differences in cerebral vasospasm: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*, 58(2), 305-314.
- Müller, D., & Müller, O. (2018). Neurointensive care: aneurysmal subarachnoid hemorrhage-state of the art. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 53(10), 654-667.
- Nishizawa, S. (2013). The roles of early brain injury in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: from clinical and scientific aspects. *Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*, 207-211.
- Otten, M. L., Mocco, J., Connolly, E. S., & Solomon, R. A. (2008). A review of medical treatments of cerebral vasospasm. *Neurological research*, 30(5), 444-449.
- Patel, V. N., & Samuels, O. B. (2012). The critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Aneurysm. Croatia: InTech*, 383-402.
- Peerdeman, S., Girbes, A. R., & Vandertop, W. (2000). Cerebral microdialysis as a new tool for neurometabolic monitoring. *Intensive care medicine*, 26(6), 662.
- Rautalin, I., Lindbohm, J. V., Kaprio, J., & Korja, M. (2021). Substantial Within-Country Variation in the Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Finnish Study. *Neurology*.
- Reddy, D., Fallah, A., Petropoulos, J.-A., Farrokhyar, F., Macdonald, R. L., & Jichici, D. (2014). Prophylactic magnesium sulfate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocritical care*, 21(2), 356-364.
- Rosen, D. S., & Macdonald, R. L. (2005). Subarachnoid hemorrhage grading scales. *Neurocritical care*, 2(2), 110-118.
- Rush, B., Wiskar, K., Fruhstorfer, C., & Hertz, P. (2016). Association between seizures and mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A nationwide retrospective cohort analysis. *Seizure*, 41, 66-69.

- Schwedt, T. J. (2013). Thunderclap headaches: a focus on etiology and diagnostic evaluation. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(3), 563-569.
- Senbokuya, N., Kinouchi, H., Kanemaru, K., Ohashi, Y., Fukamachi, A., Yagi, S., . . . Takeuchi, N. (2013). Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial. *Journal of neurosurgery*, 118(1), 121-130.
- Smith, M. (2007). Intensive care management of patients with subarachnoid haemorrhage. *Current Opinion in Anesthesiology*, 20(5), 400-407.
- Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., & Rinkel, G. (2013). European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular diseases*, 35(2), 93-112.
- Sugawara, T., Ayer, R., Jadhav, V., Chen, W., Tsubokawa, T., & Zhang, J. H. (2011). Mechanisms of statin treatment in cerebral vasospasm. *Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm*, 9-11.
- Suhardja, A. (2004). Mechanisms of disease: roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 1(2), 110-116.
- Tamargo, R., Walter, K., & Oshiro, E. (1997). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prognostic features and outcomes. *New horizons (Baltimore, Md.)*, 5(4), 364-375.
- van den Bergh, W. M., Dijkhuizen, R. M., & Rinkel, G. J. (2004). Potentials of magnesium treatment in subarachnoid haemorrhage. *Magnesium research*, 17(4), 301-313.
- van Gijn, J., & Rinkel, G. (2001). Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 124(2), 249-278.
- Vatter, H., Konczalla, J., & Seifert, V. (2011). Endothelin related pathophysiology in cerebral vasospasm: what happens to the cerebral vessels? *Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm*, 177-180.
- Weaver, J. P., & Fisher, M. (1994). Subarachnoid hemorrhage: an update of pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of the neurological sciences*, 125(2), 119-131.
- Welty, T., & Horner, T. (1990). Pathophysiology and treatment of subarachnoid hemorrhage. *Clinical pharmacy*, 9(1), 35-39.
- Zwienenberg-Lee, M., Hartman, J., Rudisill, N., Madden, L. K., Smith, K., Eskridge, J., . . . Baker, A. (2008). Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*, 39(6), 1759-1765.



# SERVİKAL ORTEZLERİN KLİNİK UYGULAMALARI

*Op.Dr.Emir Kaan İZCİ<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Vücuda dışarıdan kuvvet uygulayarak spinal bölgeye destek olan ve hareket aralığını kısıtlayarak ağrının azaltılması ile iyileşmeye katkıda bulunan cihazlara ortez ismi verilmektedir. “Ortez” kelimesi eski Yunan dilinde kullanılan düzeltmek, hizalamak anlamlarında olan “Ορθός” kelimesinin “Ortho” olarak Latin harflerine çevrilmesi ile üretilmiştir.(Ulutaş et al., n.d.) Galen(MS.131-201) tarihte kifoz, skolyoz ve lordoz kelimelerini ilk kullanan kişi olup spinal deformitelerin düzeltilmesi amaçlı ilk ortezi üreten kişi olmuştur.(Bunch & Wenger, 1987) Yüzyıllardır gelişerek son halini alan ortezlerin temel prensiplerinin ve mekanizmalarının değişmediği görülmektedir.

Spinal ortezlerin fonksiyonları Nachemson(Nachemson, 1985) tarafından

- 1)deformite düzeltici
- 2)hareket kısıtlılığı
- 3)stabilizasyon
- 4)yük hafifletme
- 5)masaj, ısı, psikolojik, plasebo olarak özetlenmiştir.

Ortezlerdeki yüklenmeler üç noktalı yük prensibine göre dağılır ve genel olarak ortezler bu üç noktadan bası prensibi ile çalışırlar. Ortezin düzeltici bası noktası, üst ve alt bası noktalarının ortasında yer alır.

Spinal ortezler spinal kökenli ğarıların konservatif tedavisinde kullanılabildiği gibi ameliyat sonrası ağrının kontrolü ve erken mobilizasyonu kolaylaştırmak amacı ile de kullanılırlar.(Choo & Chang, 2020; Romanoski et al., 2019) Tüm spinal bölgelere yönelik cerrahilerden sonra ortezler kullanılabilmekle beraber spinal cerrahların ortezleme konusundaki görüşlerine dair yapılan bir anket çalışmasında servikal bölgeye yönelik cerrahilerden sonra

---

<sup>1</sup> Beyin Ve Sinir Cerrahisi Uzmanı Doktor- Konya Şehir Hastanesi-Beyin, Sinir Ve Omurilik Cerrahisi Anabilim Dalı-Orcid No: 0000-0002-7713-4643, ekaanizci@hotmail.com

daha sık ortezleme uygulandığı ve cerrahi yapılan seviyenin artmasıyla daha sık ortezleme tercih edildiği saptanmıştır.(Bible et al., 2009)

Spinal ortezlerin en yaygın kabul gören sınıflandırılması kullanıldığı, yani ortez tarafından mobilize edilen bölge dikkate alınarak yapılan sınıflandırma dır.(Devlin, 2012) (Tablo I)

**Tablo I: Spinal ortezlerin sınıflandırılması**

**Sert-termoplastik metal ortezler**

**Yumuşak ortezler**

SERVİKAL ORTEZLER-SO	Philadelphia,Aspen,Miami J	Yumuşak boyunluk
SERVİKOTORASİK ORTEZLER-STO	Somi,Halo, Minerva	
SERVİKOTORAKOLUMBOSAKRAL ORTEZLER-STLSO	Milwaukee	
TORAKOLUMBOSAKRAL ORTEZ-TLSO	Boston gövde ceke-ti,Cash,Jewet,Taylor	Dorsolumbar korse
LUMBOSAKRAL ORTEZ-LSO	Chairback, Williams, Knight	Lumbosakral korse
SAKROİLİAK ORTEZ-SIO		Sakroiliak kemer

Özellikle internal fiksasyon yöntemlerinin daha sıklaşması ile birlikte hangi tip ortezin hangi durumlarda kullanılması konusu sıkça tartışılmaya başlanmıştır. Konu ile ilgili bilgiler halen eksiktir. Yine de spinal ortez seçimi çok keskin kurallara bağlı olmasa da bazı genel prensipler vardır. Tanı konulduktan sonra hastanın ihtiyacının destek, immobilizasyon ve ya düzeltici bir korse mi olduğu belirlenmeli, etkilenen spinal bölgenin altı yönlü hareketi dikkate alınmalıdır. Yumuşak spinal ortezler harekette kısıtlama yapmazken, daha sert yapıdaki spinal ortezler omurga hareketlerini tamamen kontrol edemese de fleksiyon-ekstansiyon, bilateral fleksiyon ve aksiyel rotasyon miktarlarını önemli ölçüde azaltırlar.(Coppage & Ames, 2013; Ulutaş et al., n.d.) Yine postoperatif dönemde ortez seçimi yapılırken cerrahinin yapılma nedeni, cerrahi yapılırken seçilen yaklaşım, ortez tedavisine engel olabilecek cerrahi durumlar (trakeostomi, drenler, cildin masere olması vb.), cerrahinin tipi ve hastanın komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır.(Bible et al., 2009)

Ortezlerin her hasta için kullanımı da uygun değildir. Yine kesin kontrendikasyonlar bulunmamakla birlikte genel kabul görmüş kullanılmaması gerek durumlar bulunmaktadır. Ortezler cerrahi gereken durumlarda kesinlikle cerrahiye alternatif bir tedavi olarak düşünülmemelidir. Kırıklı-çıkıklar, ciddi instabilite olan durumlar, fleksiyon distraksiyon yaralanmaları, inkomplet nörolojik defisit gibi durumların varlığında cerrahi gereklidir ve hastanın tedavisi korse ile geciktirilmemelidir. Bilinç bulanıklığı ve psikiyatrik bozukluğu olan

hastalarda ortez kullanımı dikkatle gözden geçirilmelidir. Hastanın cildin de duyu bozukluğu yada aşırı duyarlı bir cildi varsa ortez kullanımı önerilmemektedir. Yine ortez tedavisini kabul etmeyen uyumsuz hastalarda ve morbid obez hatlarda ortez kullanılmamalıdır. Akılda tutulması gereken bir diğer konuda gövdeye uygulanan ortezler intratorakal ve intraabdominal basınçta artışa neden olabilmektedir. Multitramalı, intrabdominal kanamaların, hemotoraks ve pnömotoraksın eşlik ettiği durumlarda ortezler çok dikkatli kullanılmalıdır.(Devlin, 2012; Kingma et al., 2006)

## SERVİKAL ORTEZLER

Torakal ve lomber bölgelere göre servikal bölge ortezlemesi daha sık uygulanmaktadır.(Bible et al., 2009) Servikal ortezler servikal travma sonrası koma ve immobilizasyon, servikal cerrahi sonrası stabilizasyon ve spondiloza bağlı servikal ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Tanı konulduktan sonra ortezden istenilen etki belirlenir ve etkilenen spinal bölgenin altı yönlü hareketi dikkate alınarak ortez seçimi yapılır. Servikal bölgede ortez seçimi yapılırken; servikal omurgalar biyomekanik olarak oksiputtan ayrı düşünülmemelidir. Üst servikal bölgede; oksiput-C1 arası rotasyon ve C1-2 arası fleksiyon-ekstansiyonda geniş hareket aralığı mevcuttur. Subaksiyel bölgede ise fleksiyon-ekstansiyon hareketi en fazla C5-6'da takiben C6-7'de meydana gelmektedir.(Ulutaş et al., n.d.)

Servikal ortezler yumuşak (soft collar) ve sert (rijid) olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır. Yumuşak servikal ortezlerin tam,aktif eklem hareket açıklığını %10-25 civarında kısıtlarken rijit ortezlerin %50 seviyesinde bir kısıtlamayı sağladığı bildirilmiştir. (Miller et al., 2010)

### Yumuşak Servikal Ortezler

Yumuşak boyunluk, yumuşak bir köpük malzemeden, köpüğü kaplayan bir kumaştan ve bir Velcro kayıştan oluşur. Yumuşak boyunluk takan hastalar, kumaş kılıf sayesinde sıcaklık ve psikolojik rahatlık hissi yaşayabilirler. Bununla birlikte, yumuşak boyunluklar, servikal omurganın hareket aralığını önemli ölçüde kısıtlayamaz, bu nedenle yeterli yapısal desteği sağlamada yetersiz kalır. Bu nedenle, spondiloz veya minör travmaya bağlı kas ağrısı ve spazmlarını yönetmek için ve hastaya aşırı boyun hareketi yapmaması yönünde hatırlatma olarak kullanılırlar. (Barati et al., 2017; Richter et al., 2001) Bununla birlikte yumuşak servikal ortezlerin ligaman hasarında ve instabiliteye neden olan kırıklarda kullanımı kontrendikedir. Muzin ve arkadaşları (Muzin et al., 2008) yap-

tıkları çalışmada 10 günden daha kısa bir süre boyunca yumuşak boyunluk kullanımı ile ilişkili hiçbir yan etki (örn., kas zayıflığı) bildirmemiştir.

### **Rijid Servikal Ortezler(Philadelphia, Aspen)**

Genellikle katı bir plastik tabakadan oluşan rijid servikal ortezler, yumuşak boyunluk ile karşılaştırıldığında daha geniş bir hareket aralığını sınırlar. Rijid boyunluklar klasik olarak spinal yaralanmalar, travma sonrasında hastanın hastaneye transferinde boynu immobilize etmek amacıyla, orta servikal bölgenin instabil olmayan travmalarında ve cerrahi sonrası immobilizasyon amaçlı kullanılırlar. Hastanın çene, oksiput ve sternum üzerindeki basıyı tolere edemeyeceği hastalarda kullanımları kontrendikedir.(Pomerantz & Durand, 2012) Beavis(Beavis, 1989) tarafından yapılan bir araştırmaya göre, sert boyunluklar servikal omurganın hareketini sınırlamada etkilidir (hareket azaltma seviyeleri: fleksiyon %69, ekstansiyon %34, sol lateral fleksiyon %22, sağ lateral fleksiyon %34, sola rotasyon %50 , ve sağa rotasyon %48). Benzer şekilde, Muzin ve ark. (Muzin et al., 2008)sert servikal ortezlerin travmanın ilk yönetimi için (servikal instabilitayı önlemek amaçlı) etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Philadelphia koller önde çeneden manubriuma dikey olarak güçlendirilmiş ve oksipital kemiğin dış çıkıntısından arkada skapula omurgasının üst kısmına kadar olan alanı kaplayacak şekilde şekillendirilmiştir. Philadelphia kollerin ön kısmında trakeostomi için bir delik vardır; bu nedenle, kullanıcının çenesi merkez ile hizalanmalıdır.(Choo & Chang, 2020) Philadelphia yaka, servikal omurgada uygun duruşu teşvik ederek omurga üzerindeki yükü kısmen azaltır ve servikal fleksiyon/ekstansiyon, lateral fleksiyon ve rotasyonun sınırlandırılmasında rol oynar. Bununla birlikte, Philadelphia koller klavikulaya bir miktar basınç uygulayabilir. Aşırı basıncın rahatsızlığa veya bası yaralarına neden olabileceği düşünüldüğünde, hassas cilde sahip kullanıcılar için özel dikkat gösterilmelidir. Philadelphia boyunluk, orta servikal omurga bölgesindeki kemik ve bağ yaralanmalarını tedavi etmek ve ameliyat sonrası stabilizasyon için kullanılabilir. Ayrıca üst servikal kırıkları (Jefferson ve hangman's kırıkları) ve odontoid kırıklarını stabilize etmek için halo orteze alternatif olarak kullanılabilir.(Choo & Chang, 2020; Muzin et al., 2008) İnstabil olmayan servikal kırıkların konservatif tedavisinde halo ortez yerine Philadelphia veya Aspen ortezin kullanılabileceği ve bası yarası gelişmesine en az neden olan ortezin Aspen ortez olduğu bildirilmiştir.(Lusardi et al., 2013)



## Referanslar

- Barati, K., Arazpour, M., Vameghi, R., Abdoli, A., & Farmani, F. (2017). The effect of soft and rigid cervical collars on head and neck immobilization in healthy subjects. *Asian Spine Journal*, 11(3). <https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.3.390>
- Beavis, A. (1989). Cervical orthoses. In *Prosthetics and Orthotics International* (Vol. 13).
- Bible, J. E., Biswas, D., Whang, P. G., Simpson, A. K., Rehtine, G. R., & Grauer, J. N. (2009). Postoperative bracing after spine surgery for degenerative conditions: a questionnaire study. *Spine Journal*, 9(4). <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2008.06.453>
- Bunch, W., & Wenger, D. R. (1987). American Academy of Orthopaedic Surgeons' Atlas of Orthotics—Biomechanical Principles and Application. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 7(1). <https://doi.org/10.1097/01241398-198701000-00025>
- Choo, Y. J., & Chang, M. C. (2020). Effectiveness of orthoses for treatment in patients with spinal pain. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 37(2), 84–89. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00150>
- Coppage, J., & Ames, S. E. (2013). Orthoses for Spinal Dysfunction. In *Orthotics and Prosthetics in Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-1936-9.00013-8>
- Devlin, V. (2012). Spine Secrets Plus. In *Spine Secrets Plus*. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-55066-0>
- Kingma, I., Faber, G. S., Suwarganda, E. K., Bruijnen, T. B. M., Peters, R. J. A., & van Dieën, J. H. (2006). Effect of a stiff lifting belt on spine compression during lifting. *Spine*, 31(22). <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000240670.50834.77>
- Lusardi, M., Nielsen, C. C., & Milagros, J. (2013). Orthoses in Rehabilitation. In *Orthotics and Prosthetics in Rehabilitation: A Multidisciplinary Approach*.
- Miller, C. P., Bible, J. E., Jegede, K. A., Whang, P. G., & Grauer, J. N. (2010). Soft and rigid collars provide similar restriction in cervical range of motion during fifteen activities of daily living. *Spine*, 35(13). <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181c0ddad>
- Muzin, S., Isaac, Z., Walker, J., Abd, O. el, & Baima, J. (2008). When should a cervical collar be used to treat neck pain? *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 1(2). <https://doi.org/10.1007/s12178-007-9017-9>
- Nachemson, A. (1985). Lumbar spine instability: A critical update and symposium summary. *Spine*, 10(3). <https://doi.org/10.1097/00007632-198504000-00019>
- Pomerantz, F., & Durand, E. (2012). Spinal orthotics. In *DeLisa's Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice: Fifth Edition* (Vols. 2–2). [https://doi.org/10.5005/jp/books/11064\\_19](https://doi.org/10.5005/jp/books/11064_19)

- Richter, D., Latta, L. L., Milne, E. L., Varkarakis, G. M., Biedermann, L., Ekkernkamp, A., & Ostermann, P. A. W. (2001). The stabilizing effects of different orthoses in the intact and unstable upper cervical spine: A cadaver study. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 50(5). <https://doi.org/10.1097/00005373-200105000-00012>
- Romanoski, N., Schultz, S., & Gater, D. R. (2019). Orthoses for Spinal Trauma and Postoperative Care. In *Atlas of Orthoses and Assistive Devices*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-48323-0.00009-3>
- Ulutaş, M., Çınar, K., Sağlık Bakanlığı Gaziantep Abdülkadir Yüksel Devlet Hastanesi, T., ve Sinir Cerrahisi Kliniği, B., Özel Medical Park Hastanesi, G., Sanko Üniversitesi Hastanesi, G., & adresi, Y. (n.d.). *Spinal Travmalı Hastalarda Kullanılabilecek Korse ve Ortezler Corset and Orthoses that can be Used in Spinal Traumatic Patients Türk Nöroşir Derg* 30(3):527-537, 2020 Derleme.

# ENDOSKOPIK LOMBER DISKEKTOMİ : ENDİKASYONLAR VE KOMPLİKASYONLAR

*Op.Dr.Emir Kaan İZCİ<sup>1</sup>*

## GİRİŞ

Lomber disk hernilerinden(LDH) kaynaklanan radikülopati, hastalarda morbidite ve maliyetin en yaygın nedenlerindedir. Disk hernileri için geleneksel cerrahi teknik, füzyon cerrahisi olan veya olmayan diskektomidir. Bununla birlikte, cerrahi travma ve uzun iyileşme süreleri omurga cerrahisinin başlıca sorunları olmuştur. Bu nedenle, birçok ülkede yaşlanan nüfusun dramatik bir şekilde artması ve günümüzde yaşam kalitesine daha fazla önem verilmesinden dolayı, minimal invaziv omurga cerrahisine (MISS) ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır.(Y. Ahn, 2019; Krugluger & Knahr, 2001)

Minimal invaziv bir cerrahi olan endoskopik lomber diskektomi (ELD)'nin , daha kısa operasyon süresi, daha düşük kanama hacmi, minimum yumuşak doku hasarı ve daha hızlı işe dönüş gibi geleneksel açık cerrahiye üstünlükleri bulunmaktadır.(Pan et al., 2020) Bununla birlikte açık cerrahiye göre olumsuz yönleride bulunmaktadır. İlk olarak yeni başlayanlar için komplikasyon veya revizyon insidansı, deneyim ve yeterlilik eksikliği nedeniyle yüksek olabilir ve bu da dik bir öğrenme eğrisi ile sonuçlanır. (S. S. Ahn et al., 2015) Bir diğer dezavantajı ise, doğru bir ponksiyon yolu elde etmek için sık floroskopi gereklidir, bu nedenle tıbbi personelin ve hastaların radyasyona maruz kalması kaçınılmazdır.

Perkütan posterolateral lomber diskektomi ilk olarak 1970'lerin ortalarında Hijikata(Hijikata, 1989) ve Kambin(Kambin & Sampson, 1986) tarafından geliştirilmiştir. Perkütan endoskopik lomber diskektomi (PELD) terimi, içerdiği lomber disk hernisini görüntülemek için açılı optik kullanan Mayer ve Brock(Mayer & Brock, 1993) tarafından bulundu. Bir endoskopunun intervertebral foramenden spinal kanala tamamen geçtiği gerçek bir transforaminal yaklaşım Mathews(Mathews, 1996) ve Ditsworth(Ditsworth, 1998) tarafından tanımlanmıştır. 2000 Yılından bu yana çeşitli endoskopik

---

<sup>1</sup> Beyin Ve Sinir Cerrahisi Uzmanı Doktor- Konya Şehir Hastanesi-Beyin, Sinir Ve Omurilik Cerrahisi Anabilim Dalı-Orcid No: 0000-0002-7713-4643, ekaanizci@hotmail.com

teknikleri geliştirilmiştir. Ekstrüde LDH için selektif endoskopik diskektomi Kambin(Kambin et al., 1998) ve Yeung(Yeung & Tsou, 2002) tarafından bağımsız olarak geliştirilmiştir. YESS çalışma kanalı endoskopunun geliştirilmesi, transforaminal yolla ilk endoskopik diskektomilere izin vermiştir.(Yeung, 2007a, 2007b)

Şu anda endoskopinin özelliklerine dayanan birkaç endoskopik omurga cerrahisi kategorisi vardır: perkütan endoskopik (veya tam endoskopik), mikroendoskopik, epiduroskopik ve biportal endoskopik ameliyatlar. Bunlar arasında perkütan endoskopik veya tam endoskopik omurga cerrahisi, gerçek ve pratik endoskopik diskektomi için en sık kullanılan tekniktir.(Mayer & Brock, 1993; Ruetten et al., 2005; Spiegl et al., 2013)

PELD için endikasyonlar, yeni cerrahi alet ve tekniklerin ortaya çıkması ve ayrıca endoskopik anatominin daha iyi anlaşılmasıyla genişlemektedir. Şimdiye kadar, PELD yalnızca sınırlı endikasyonlar için benimsenmişti. Cerrahi tekniklerin ve optik sistemlerin gelişmesiyle, PELD endikasyonları LDH'den lomber spinal stenoz, lomber metastatik tümör, lomber disk kisti ve tekrarlayan LDH revizyonuna doğru genişlemiştir. Öte yandan, PELD'nin yaygınlaşması nedeniyle cerrahiye bağlı komplikasyonlar daha yaygın ve kaçınılmaz hale gelmektedir. (Paudel et al., 2017)

## TRANSFORAMİNAL ENDOSKOPIK LOMBER DİSKEKTOMİ

### *Endikasyonlar*

Transforaminal yaklaşımın en önemli iki prensibi, disk patolojisine mümkün olduğunca yakın bir erişim sağlamak ve aynı zamanda çıkan sinir köküne zarar vermektan kaçınmaktır. Endoskopik transforaminal yaklaşım, foramende veya lateral reseste bulunan disk herniasyonlarının rezeksiyonuna izin verir. Genelde transforaminal PELD yaklaşımı için seçilen hasta grubunun klinik kriterleri aşağı yukarı mikroskobik açık cerrahi için seçilen hastalar gibidir. Transforaminal PELD için cerrahi kriterler; (1) hem manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hem de bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında gösterilen yumuşak LDH, (2) radyografik bulgularla uyumlu inatçı lomber radikülopati ve (3) başarısız non-inflamatuar en az altı haftalık medikal tedavidir.(Y. Ahn, 2019) Ditsworth'a(Ditsworth, 1998) göre transforaminal PELD tek taraflı, tek seviye ekstrüde ve fragmente disk hernilerinde ve foramen darlığı olmayan foraminal ve ekstraforaminal disk herniasyonlarında tercih edilir. Genellikle dar kanal ve foraminal stenozun eşlik ettiği disk herniasyonlarında endoskopik diskektomi önerilmemektedir. Bunlarla birlikte segmental instabilite, ağrısız güçsüzlük, kauda equina sendromu, tümör ve enfeksiyon gibi diğer patolojik durumlar da trasforaminal PELD önerilmemektedir.(Y. Ahn, 2019)

### **Komplikasyonlar**

Transforaminal PELD komplikasyonları arasında epidural hematoma, sinir kökü yaralanması, dura hasarı, BOS sızıntısı, nörolojik defisit, duyu defisiti sayılabilir. Bilinmelidir ki bu komplikasyonlar sadece bu yaklaşım için değil endoskopik diskektomi de karşılaşılabilen komplikasyonlardır. Postoperatif dönemde enfeksiyon tüm spinal cerrahi girişimlerde olabildiği gibi, ameliyat esnasında yara kontaminasyonuna bağlı oluşabilir. (Hastanesi et al., 2009)

Özellikle üst lomber segmentlerde intraoperatif dural yırtıklar görülebilir. Postoperatif radikülopatileri önlemek için dural laserasyonlar DuraGen ve Tissel kullanılarak tedavi edilmelidirler. Yetersiz foraminoplastiye bağlı olarak anatomik landmarkların ve nöral elemanların net görüntülenememesine bağlı rezidü disk parçası kalabilmekte ve yeni bir operasyon gerekebilmektedir. Ayrıca postoperatif dönemde pareteziler, mevcut sinir kökünün intraoperatif tahrişinden kaynaklanır ve genellikle postoperatif 3. günde ortaya çıkarlar. Bunlar tipik olarak nonsteroid antiinflatuar ilaçlara ve gabapentine iyi yanıt verirler. Şiddetli vakalar transforaminal steroid enjeksiyonu ile tedavi edilebilir. (Sivakanthan et al., 2020)

### **Dezavantajları**

L5-S1 seviyesi için, median disk hernileri, santral stenoz tedavileri için uygun değildir. Foramen girişinde sınırlı hareket alanı transforaminal yaklaşım sırasında sinir kökünün hasarlanmasına ve ameliyat sonrası kalıcı dizesteziye neden olabilir. (Y. Ahn, 2012)

## **İTERLAMİNAR ENDOSKOPİK LOMBER DİSKEKTOMİ**

### **Endikasyonlar**

Tam endoskopik diskektominin endikasyonları, mikrodiskektomi endikasyonları ile aynıdır. Buna karşılık interlaminar ve transforaminal yaklaşım arasındaki tercihte kesin sınırlar bulunmamaktadır. Objektif ve sübjektif bir çok faktör (tecrübe, hastanın anatomisi vb.) gözönünde bulundurularak karar verilmelidir.

Endoskopik interlaminar yaklaşım, girişim yoluna aşinalık da dikkate alındığında özellikle alt lomber segmentte subartiküler disk herniasyonlarının rezeksiyonu için çok uygundur. Özellikle ekstrüde disk herniasyonlarında üst pedikülün alt sınırı veya alt pedikülün orta yarısını geçen high-migrated disklerde, lateral grafilerde iliak kanatın forameni kapattığı hastalarda ve anatomik ve teknik nedenlerle transforaminal yaklaşımla diske yeterli erişimin zor olduğu

durumlarda interlaminar yaklaşım kullanılabilir.(Y. Ahn, 2019; Ruetten et al., 2005, 2009) Bununla birlikte spinal instabilite ve ciddi skolyoz(> 40°) bu yaklaşım için kesin kontrendikasyondur. (Sivakanthan et al., 2020)

### ***Komplikasyonlar***

Yine aynı şekilde tam endoskopik diskektomi komplikasyonları standart mikrodiskektomi komplikasyonlarından farklı değildir. Özellikle revizyon vakalarında intraoperatif dural yırtıklar oluşabilir ama çok nadiren problem yaratırlar ve sıklıkla tamire gerek yoktur. Çok büyük dura yaralanmalarında açık cerrahiye geçiş düşünülebilir. Büyük damar yaralanmaları teorik olarak mümkün olmakla birlikte henüz bildirilen bir vaka yoktur. Erken ve geç dönem nüks disk hernisi görülme oranı %5-8 arasında bildirilmiş olup mikrodiskektomi ile yaklaşık olarak aynıdır. Bu durumlarda aynı seviyeye yine interlaminar yaklaşımla yada transforaminal yaklaşımla tam endoskopik diskektomi cerrahisi uygulanabilir. Bir başka durumda nöral dokuların uzun ve sert manipülasyonuna bağlı olarak geçici yada kalıcı nöral hasarlar oluşabilmektedir. (Sivakanthan et al., 2020; Wang et al., 2011)

Tam endoskopik lomber diskektomi, semptomatik lomber disk hernileri olan hastalar için mikrodiskektomiye yenilikçi, minimal invaziv bir alternatiftir. İnterlaminar ve transforaminal tam endoskopik diskektomi yöntemi, spinal patolojiye tamamlayıcı iki cerrahi koridor sunarken lomber disk hernilerinin büyük çoğunluğunun tedavisine imkan sağlamaktadır.

### ***Dezavantajları***

Duraya geniş bir ekspozur sağlanabilmesi için lateral resesin daha fazla rezeksiyonuna ihtiyaç duyulur. Bu da duranın hasarlanma riskini artırır ve faset ekleminin büyük bir bölümünün hasarlanmasına yol açar. Ayrıca transforaminal yaklaşım gibi basit lokal enjeksiyon yerine duranın manüplasyonu ve irrigasyonu nedeniyle epidural veya genel anesteziye ihtiyaç duyulur. (Ruetten et al., 2005)

Sonuç olarak; günümüzde endoskopik cerrahi de kullanılan araçların teknoloji ile birlikte gelişmesi ve yaygınlaşması ile kullanım alanları da paralel olarak genişlemiştir. Endoskopik spinal cerrahiler de artık geleneksel açık cerrahiler kadar etkili kabul edilmektedirler. Cerrahi sürenin kısalığı, daha az kan kaybı, postoperatif ağrının daha az olması, hastane de yatış süresinin kısalığı ve işe dönüş süresinin daha hızlı olması endoskopik cerrahinin geleneksel cerrahiye avantajları olarak kabul edilirken; öğrenim eğrisinin uzun olması, anatomik oryantasyonun zorluğu ve bazı patolojilere ulaşımın zor olması bu yöntemi kısıtlamaktadır.

## Referanslar

- Ahn, S. S., Kim, S. H., & Kim, D. W. (2015). Learning curve of percutaneous endoscopic lumbar discectomy based on the period (Early vs. Late) and technique (in-and-out vs. in-and-out-and-in): A retrospective comparative study. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 58(6). <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.58.6.539>
- Ahn, Y. (2012). Transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy: Technical tips to prevent complications. *Expert Review of Medical Devices*, 9(4). <https://doi.org/10.1586/erd.12.23>
- Ahn, Y. (2019). Endoscopic spine discectomy: indications and outcomes. In *International Orthopaedics* (Vol. 43, Issue 4, pp. 909–916). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-04283-w>
- Ditsworth, D. A. (1998). Endoscopic transforaminal lumbar discectomy and reconfiguration: A posterolateral approach into the spinal canal. *Surgical Neurology*, 49(6). [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(98\)00004-4](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(98)00004-4)
- Hastanesi, A., Kliniği, N., İstanbul, T., & Adresi, Y. (2009). *Mehdi SASAN' Lomber Transforaminal Endoskopik Diskektomi Lumbar Transforaminal Endoscopic Discectomy ÖZ* (Vol. 3).
- Hijikata, S. (1989). Percutaneous nucleotomy. A new concept technique and 12 years' experience. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 238. <https://doi.org/10.1097/00003086-198901000-00003>
- Kambin, P., O'Brien, E., Zhou, L., & Schaffer, J. L. (1998). Arthroscopic microdiscectomy and selective fragmentectomy. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 347. <https://doi.org/10.1097/00003086-199802000-00018>
- Kambin, P., & Sampson, S. (1986). Posterolateral percutaneous suction-excision of herniated lumbar intervertebral discs. Report of interim results. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 207. <https://doi.org/10.1097/00003086-198606000-00008>
- Krugluger, J., & Knahr, K. (2001). Minimally invasive disc surgery: A review. In *International Orthopaedics* (Vol. 24, Issue 6). <https://doi.org/10.1007/s002640000187>
- Mathews, H. H. (1996). Transforaminal endoscopic microdiscectomy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 7(1). [https://doi.org/10.1016/s1042-3680\(18\)30405-4](https://doi.org/10.1016/s1042-3680(18)30405-4)
- Mayer, H. M., & Brock, M. (1993). Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PELD). *Neuro Surgical Review*, 16(2). <https://doi.org/10.1007/BF00258242>
- Pan, M., Li, Q., Li, S., Mao, H., Meng, B., Zhou, F., & Yang, H. (2020). Percutaneous endoscopic lumbar discectomy: Indications and complications. *Pain Physician*, 23(1). <https://doi.org/10.36076/ppj.2020/23/49>

- Paudel, B., Sung Kim, H., Soo Jang, J., Lee, K., Hoon Oh, S., & Tae Jang, I. (2017). *Retrospective Study Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy for All Types of Lumbar Disc Herniations (LDH) Including Severely Difficult and Extremely Difficult LDH Cases*. [www.painphysicianjournal.com](http://www.painphysicianjournal.com).
- Ruetten, S., Komp, M., & Godolias, G. (2005). An extreme lateral access for the surgery of lumbar disc herniations inside the spinal canal using the full-endoscopic uniportal transforaminal approach-technique and prospective results of 463 patients. *Spine*, 30(22). <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000186327.21435.cc>
- Ruetten, S., Komp, M., Merk, H., & Godolias, G. (2009). Recurrent lumbar disc herniation after conventional discectomy: A prospective, randomized study comparing full-endoscopic interlaminar and transforaminal versus microsurgical revision. *Journal of Spinal Disorders and Techniques*, 22(2). <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e318175ddb4>
- Sivakanthan, S., Hasan, S., & Hofstetter, C. (2020). Full-Endoscopic Lumbar Discectomy. In *Neurosurgery Clinics of North America* (Vol. 31, Issue 1, pp. 1–7). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.08.016>
- Spiegel, U., Hauck, S., Merkel, P., Bühren, V., & Gonschorek, O. (2013). Six-year outcome of thoracoscopic ventral spondylodesis after unstable incomplete cranial burst fractures of the thoracolumbar junction: Ventral versus dorso-ventral strategy. *International Orthopaedics*, 37(6). <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1879-4>
- Wang, B., Lü, G., Patel, A. A., Ren, P., & Cheng, I. (2011). An evaluation of the learning curve for a complex surgical technique: The full endoscopic interlaminar approach for lumbar disc herniations. *Spine Journal*, 11(2). <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2010.12.006>
- Yeung, A. T. (2007a). The Evolution and Advancement of Endoscopic Foraminal Surgery: One Surgeon's Experience Incorporating Adjunctive Technologies. *International Journal of Spine Surgery*, 1(3). <https://doi.org/10.1016/sasj-2006-0014-rr>
- Yeung, A. T. (2007b). The Evolution and Advancement of Endoscopic Foraminal Surgery: One Surgeon's Experience Incorporating Adjunctive Technologies. *SAS Journal*, 1(3). [https://doi.org/10.1016/S1935-9810\(07\)70055-5](https://doi.org/10.1016/S1935-9810(07)70055-5)
- Yeung, A. T., & Tsou, P. M. (2002). Posterolateral endoscopic excision for lumbar disc herniation: Surgical technique, outcome, and complications in 307 consecutive cases. *Spine*, 27(7). <https://doi.org/10.1097/00007632-200204010-00009>



# HER YÖNÜ İLE KADIN SAĞLIĞINDA HPV

*Op. Dr. Ezgi Özdemir<sup>1</sup>*

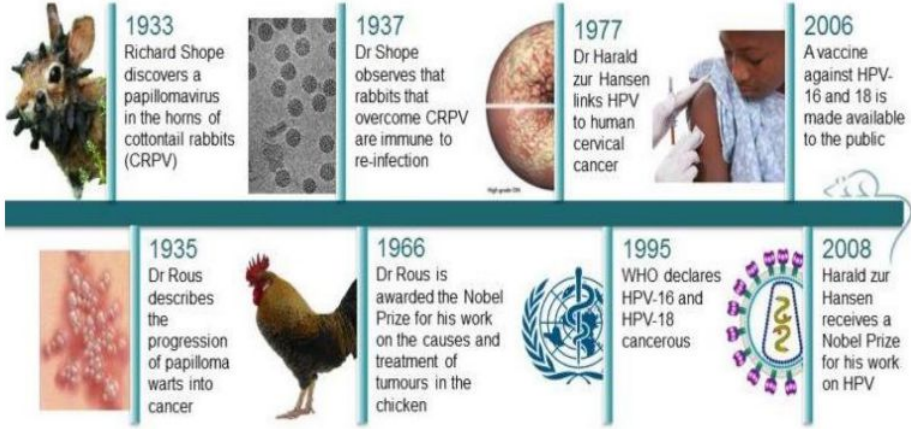
## HPV TARİHÇESİ

Antik Yunan ve Roma kaynaklarında cilt siğillerinin cinsel yolla bulaşan bir hastalık olduğundan bahsedilmiştir. Ancak bu lezyonların bir virüsten meydana geldiğini ve aynı aileden bazı virüs türlerinin kansere yol açabileceğini anlamak uzun zaman almıştır. 1842 senesinde ilk olarak İtalyan Dr. Rigoni-Stern serviks kanserinin cinsel davranışla bağlantılı olabileceğini öne sürmüştür (Rowson & Mahy, 1967). 1907'de İtalyan Dr. Giuseppe Ciuffo cilt ve genital siğillerin virüs kaynaklı olduğu hipotezini savunmuştur. Ciuffo kendi eline hücresiz siğil ekstraktlarını inoküle etmiş ve yeniden siğil oluşumuyla siğillerin bulaşıcılığına açıklık getirmiştir (Hausen, 2008).

1982 senesinde Gissmann ve ark. üç invaziv kondiloma aküminata biyopsisinden HPV izole etmişlerdir. Dürst ve arkadaşları 1983'de servikal kanser biyopsilerinden ve anogenital kanserlerin prekürsörlezyonlarından HPV 16' yı izole etmişlerdir. Schwarz ve arkadaşları 1985'te servikal kanserde E6 ve E7'nin selektif transkripsiyonun varlığını açıkladıktan sonra, 1990'da Werness ve arkadaşları E6 proteini ile p53 etkileşimini açıklamıştır. Lambert ve arkadaşları 1993 yılında transgenik hayvanlarda tümör oluşumu kanıtlamış ve HPV'nin onkojenik potansiyeline odaklanmıştır. Soto ve arkadaşları 2000 senesinde HPV ile malign konversiyonu tanımlamışlardır (Hausen, Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account, 2009). Kanser önleyici sentetik aşılardan buluşuna Hausen'in bu çalışmaları önderlik etmiş ve kendisine 2008 yılında Nobel Tıp Ödülünü kazandırmıştır (Długońska, 2009).

---

<sup>1</sup> Operatör Doktor Ezgi Özdemir Kliniği-Orcid: No: 0000-0002-4312-8341, drezgiozdemir@hotmail.com



**Resim 1: Eskiden bugüne HPV tarihçesi**

## HPV PATOGENEZİ

Cinsel yolla bulaştığı bilinen en sık viral hastalık Human papilloma virusu (HPV)'dür. Bir çoğu klinik olarak semptom vermez ve cinsel temasta bulaşır (Rakel & Rakel, 2019). Bu virüslerin biyolojik yapıları incelenmiştir ve malignitelerle, özellikle anogenital (vulvar, vajinal, servikal, penil, anal) ve baş boyun bölgesini içeren kanserlerle ilişkisi iyi bir şekilde tanımlanmıştır (Avidime S, SA, Oguntayo, Abu, & Ndako, 2014).

Human papilloma virusun servikal kanser ile ilgili olduğu kesin olarak tespit edilmiş. HPV; sirküler çift sarmallı, zarfsız ve Papillomaviridae ailesinden, bir DNA virüsüdür. HPV servikse ait transformasyon zonunda displaziye yol açar ve kanser öncüsü değişikliklere neden olmaktadır. HPV'nin 200'den fazla türü kayıtlara geçmiştir (Kwang Sung, Shin Ae, Kyung-Nam, Seokjae, & Yang Je, 2014). Kondiloma akuminata (genital siğil) olgularının %90'ında HPV tip 6 ve 11 bulunur. HPV tip 16,18,31 ve 35 yassı hücreli vulva, vajina, serviks, penis ve anüs kanserleriyle ilişkilendirilir (Rakel & Rakel, 2019).

HPV, sadece insanları enfekte edebilen bir virüsdür. HPV ciltteki mikro çatlaklardan girer ve derideki bazal hücreleri enfekte edip, epitelyal farklılaşmaya sebep olur (Doorbar, 2006). HPV enfeksiyonu en sık 20'li yaşlarda ve 40-55 yaş arasında görülmektedir ve serviks kanseri %99 oranında HPV enfeksiyonuna bağlı gelişen bir kanserdir (Paul K S, et al., 2010). Servikal kanserlerin %86'sı gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde servikal kanserin görülme oranı ve mortalitesi kanser tarama ve HPV aşı programları ile %75 azalmıştır (Quinn, Babb, Jones, & Allen, 1999).

HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki çok güçlüdür. O kadar ki diğer tüm davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik değişkenlerin bir çoğu HPV enfeksiyonuna bağımlı bulunmuştur ve bağımsız risk faktörleri olarak tutulmamaktadır (Khan, Partridge, Wang, & Schiffman, 2005). HPV enfeksiyonu servikal neoplazinin gelişimi için gerekli olmasına rağmen HPV ile enfekte olmuş kadınların büyük çoğunluğu yüksek dereceli servikal lezyonlar veya kanser geliştirmez. Sadece HPV'nin var olması bu lezyonlara sebep olmak için yeterli değildir (Moscicki, Hills, & Shiboski, 2001) (HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears, 2001) (GD, Snijders, & Rozendaal, 2001). HPV'nin alt tipi ve virüsün kalıcılığı yüksek dereceli CIN ve rahim ağzı kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktördür (de Villiers, Fauquet, Broker, Hans-Ulrich, & zur Hause, 2004). HPV alt tiplerinin popülasyondaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. (Moscicki, et al., Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females, 2001). Değişik HPV alt tipleri ile sıralı enfeksiyon ve birden çok HPV alt tipi ile eşzamanlı enfeksiyon yaygındır. (Woodman, Collins, & Young, 2007). Bir HPV enfeksiyonu alt tipinin alınması ve bir başka HPV enfeksiyonu alt tipinin vücuttan temizlenmesi, bağımsız olaylardır. Enfeksiyonun klinik belirtilerini ve virüsün onkogenik potansiyelini HPV tipi (düşük veya yüksek) belirler.

- Yüksek riskli HPV tipler: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82.
- Düşük riskli tipler: HPV 6 ve 11 gibi konakçı genomuna entegre olmaz. Yalnızca düşük dereceli lezyonlara (CIN 1) ve iyi huylu kondilomatöz genital siğillere neden olur (Nubia, et al., 2003).

## ÜLKEMİZDE HPV PREVALANSI

Türkiye'de yapılan araştırmalara göre, kadınlardaki HPV enfeksiyonu prevalansının %2-%20 arasında olduğu görülmüştür (Dursun, Süheyla, Arslan, Kuşçu, & Ayhan, 2009). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, HPV insidansı özellikle üniversite öğrencileri (%35-%43), azınlıklar ve birden fazla cinsel partneri olan insanlar arasında fazladır (Rakel & Rakel, 2019).

## HPV RİSK FAKTÖRLERİ

HPV enfeksiyonu için çok sayıda risk faktörü vardır. En önemli risk faktörleri; erken yaşta cinsel ilişkiye başlanması, fazla sayıda cinsel partner ve yine erkek partnerin de çok sayıda seksüel partnerinin bulunmasıdır (Schmitz, Driesch, Jansen, Runnebaum, & Dürst, 2012). En yüksek riske sahip dönem

menarş dönemine yakın cinsel ilişkiye başlayan gruptur. Çünkü genç kadınlarda transformasyon zonundaki immatür metaplazi cinsel ilişkiye ve risk faktörlerine çok daha fazla hassastır (Burd, 2003).

Serviks kanseri için risk faktörleri:

- Cinsel aktivite yaşının erken başlaması
- Multipl cinsel partnerin olması
- Cinsel partnerin multipl partnerinin olması
- Erken yaşta gebelik (ilk gebeliğin 17 yaşından önce olması)
- Multiparite (doğum sayısının üç ve üzerinde olması)
- HPV enfeksiyonunun mevcut olması
- Eşlik eden başka enfeksiyonlar (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Herpes simplex virusu)
- Sigara kullanımı
- Yaş (35-55 yaş arasında daha sık görülür)
- Düşük sosyoekonomik düzey
- OKS kullanımı (beş yıldan fazla kullanılması)
- İmmüsupresyon ve HIV varlığı
- Annenin hamileliği sırasında dietilstilbestrol (DES) kullanmış olması
- Sebze ve meyveden fakir diyet
- Genetik (anne veya kız kardeş gibi birinci derece akrabalarda serviks kanseri olması)
- Irk (siyah kadınlar)

## KLİNİK BULGULAR

HPV deri ve mukoza membranlarını enfekte eder ve çeşitli iyi huylu ve kötü huylu hastalıklara sebep olmaktadır. HPV enfeksiyonlarının klinik belirtilerinin geniş bir yelpazesi vardır; enfeksiyonlar bazen semptom vermeden ve iyi huylu izlenirken, bazen de tekrarlayan ve tedaviye dirençli bir tablo göstermektedir. Enfeksiyona sebep olan virüs tipine (örneğin, HPV 16 ve 18 invaziv karsinom ile ilişkilidir), etkilenen bölgeye (respiratuar papillomatoz gibi), bireyin immünolojik durumuna (hamile kadınlarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha şiddetli) ve epitelin doğasına bağlı olarak klinik tablo değişebilmektedir (Tuncer & Ustaçelebi, 1999). Genellikle genital siğiller cinsel olarak aktif, birden fazla partneri olan kişilerde enfekte bir partnerden bulaşma sonucu

meydana gelmektedir. Siğiller, inokülasyon bölgesinde 1 ile 3 ay içinde meydana gelir ve yassı ya da derin plantar büyüme şeklinde ilerlemektedir. HPV tip 6 ve 11 tüm genital siğillerin %90'ından sorumludur ve lokal kondilomatöz lezyonlar şeklinde görülmektedir. Kadınlarda genital siğiller, alt genital sistemde serviksın skuamöz epitelinin herhangi bir yerinde oluşabilir ve hastaların yaklaşık %50'sinde birden çok yerleşim yerinde tespit edilmektedir. Birçok hasta anogenital kaşıntı, yanma, vajinal akıntı veya kanama dahil olmak üzere lezyonlarla ilgili bir çok semptomdan rahatsızken, bazı hastalarda siğil asemptomatiktir ve sadece fizik muayene sırasında tespit edilebilir. Nadiren, vulvovajinal kondilomda dispareni meydana gelebilir ve büyük lezyonlar üretra, vajina veya rektumda obstrüktif semptomlara sebep olabilmektedir (Gunter, 2003). Ayrıca vulva-vajinal kondilomalı hastaların yaklaşık %25'inde perianal kondilom da mevcuttur. Tipik olarak anüs üzerinde pembe-kahverengi papüller ve nodüller birleşir. Eğer siğiller tedavi edilmezse birleşerek çok daha büyük bir kitle olarak rektuma yayılma eğilimi oluştururlar ve bu durumlarda cerrahi olarak tedavi gerekir. Eğer bir partnerde perianal siğil görülmüşse aynı zamanda vulvovajinal siğil ve penil siğil açısından da kontrol edilmesi gerekmektedir. Homoseksüel erkeklerde de perianal siğiller yaygındır ve aynı zamanda HIV gibi hastalıklar açısından da risk altındadırlar. Penil siğiller ise daha çok glans penis, penil shaft ve prepsiyumu tutar. Meatus ve üretra çok nadir tutulur ve bu alanlar tedavi için büyük bir problem oluşturur. Bu lezyonlar peniste gelişirse HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu akla gelmelidir ( Monk & Tewari, 2007). Genital olmayan siğiller, daha çok el ve ayaklar başta olmak üzere tüm keratinize epitel dokularında görülebilen iyi huylu ve sıklıkla kendini sınırlayan lezyonlardır. Genellikle bu siğiller daha büyük çocuk veya genç yetişkinlerde görülürler (Trottier & Burchell, 2009).

## HPV BULAŞ YOLLARI

HPV'nin en önemli bulaş yolu cinsel temastır (Avcı & Bozdayı, 2013). HPV enfeksiyonunun bulaşma riski kadınlarda ve erkeklerde cinsel partner sayısı ile doğru orantılıdır. Hem kadın hem de erkeğin eski cinsel partnerlerinin sayısı da önem göstermektedir (Ayhan & Dursun, 2010). Bulaş için cinsel temas sırasında genital cinsel ilişki şart değildir (Avcı & Bozdayı, 2013). HPV'ler zarfsız virüslere sahiptir. Bu yüzden fiziksel ve kimyasal ajanlarla inaktivasyona dirençlidirler. Hücre dışında canlılığını en az 1 hafta koruyabilirler. HPV'nin kontamine yüzeyler (klozet, havuz, solaryum vb.), ortak kullanılan eşyalarla (havlu, terlik, jilet vs.) ve tam bir cinsel ilişki olmadan deriden deriyeye temasla da bulaşabildiği bilinmektedir. Genital HPV'si olan hastalarda ellerinde ve tırnaklarında da HPV varlığı tespit edilmiş olup bunlar çocuklarına ya da part-

nerlerine temas yoluyla hastalığı yayabilmektedirler. Enfekte olmuş anneden çocuğa intrapartum geçiş ve bunun sonucunda çocukta solunum yollarında papillomu oluşabilir. Viremik fazı olmadığı için kan yoluyla bulaşması mümkün değildir. Anne sütünde varlığı gösterilememiştir bu yüzden HPV pozitif annelerin emzirmesi kontrendike değildir (Patterson, 2009).

Serviksin epitelyal bazal hücrelerinin mikrotravmalara bağlı olarak gelişen mikroabrazyonlar sonucunda mukozal bütünlüğün bozulması ile enfekte olduğu düşünülmektedir (Avcı & Bozdayı, 2013).

Serviks tümörlerinin çok büyük bir bölümü epitelyal kökenlidir ve bunlara HPV'nin onkojenik suşları sebep olur. Pubertenin başlamasıyla birlikte, skuamokolumnar bileşke dışı doğru döner (eversiyon), bu da kolumnar epitelin ekzoservikte görünmesine sebep olmaktadır. Dışa açık olan kolumnar hücreler, skuamöz metaplaziye uğrayarak transformasyon zonu olarak isimlendirilen bölgeyi meydana getirir. HPV, servikal neoplazmların etiyolojik ajanıdır ve transformasyon bölgesinde immatür skuamöz hücrelere tropizm gösterir. HPV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu geçicidir, akut veya kronik enflamatuvar yanıt ile birkaç ay içinde kaybolur. Bazı enfeksiyonlar devam eder ve bazıları invaziv servikal karsinomların gelişiminde öncü bir lezyon olan servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN) dönüşmektedir (Kumar, Abbas , & Aster, 2014). HPV tip 16 ve 18, yüksek riskli tipler olup CIN ve servikal karsinom olgularının %70'inden sorumludur.Genel olarak yüksek riskli HPV tiplerinin neden olduğu enfeksiyonlar kalıcıdır ve bunlar karsinoma dönüşme açısından risk faktörü oluşturur. HPV tip 16 ve 18, ilerleme ile ilişkili bir durum olan konakçı hücre genomuna entegre olma eğilimindedir. HPV tip 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler, konakçı genomuna entegre olmadan serbest epizomal viral DNA formunda kalır ve alt genital kanalda kondilom gelişimi ile ilişkilidir (Kumar, Abbas , & Aster, 2014).

HPV genotipleri malignite meydana getirme potansiyelleri açısından yüksek risk ve düşük risk olarak gruplara ayrılmıştır. On beş HPV genotipi yüksek riskli HPV sınıfında tanımlanmış ve bu tipler invaziv servikal kanserlere yol açmaktadırlar. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 tipleri yüksek riskli ve ayrıca HPV 26, 53, 66 genotipleri ise muhtemel yüksek riskli genotipler olarak sınıflandırılırlar (Burd, 2003). En sık saptanan HPV tipleri 16 ve 18'dir. Servikal lezyonların %60-80'inden bu tipler sorumlu tutulmaktadır. Tüm hastaların yaklaşık yarısında tip 16 saptanmıştır. Düşük riskli genotip grubunu incelersek bu grupta ise HPV 6, 11, 42, 43, 44 tipleri bulunmaktadır (Nubia, et al., 2003). Genital kondilomların çoğunluğundan HPV6 veya HPV11 sorumlu tutulmaktadır (Arvas, 2007). HPV enfeksiyonları genel-

likle semptom oluşturmadan geçicidir. Yeni ortaya çıkan HPV enfeksiyonların %70'i bir yıl içinde ve %90'ı iki yıl içinde immün sistem ile kendiliğinden temizlenir. Bazı HPV enfeksiyonlarının kronikleşmesi serviks kanseri öncü lezyonları ve kanser gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Servikal kanserin oluşumu sırasında ilk HPV enfeksiyonundan itibaren geçen süre genellikle 10-15 senedir (Doorbar, The Papilloma Virus Life Cycle., 2005).

**Şekil 1: HPV Tipleri ve yaptıkları kanserler**  
(<https://www.hpvtedavimerkezi.com/hpv-virusu.html>, 2022).

HPV	Genotip	Hastalık
<b>Yüksek risk veya onkojenik</b>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Serviks, anal, vajinal, vulvar, penis, orofaringeal kanserler
<b>Düşük risk</b>	6, 11	Genital kondilom, respiratuar papillamatozis
<b>Muhtemel karsinojenik</b>	68	Serviks kanseri
<b>Olası karsinojenik</b>	5, 8	Cilt kanseri
<b>Olası karsinojenik</b>	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Belirsiz

Riskli HPV tipleri, skuamöz hücreli serviks kanserlerinin %99,7'sinden sorumludur ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlara ve anormal Pap bulgularına neden olmaktadır (Burd, 2003).

Servikal karsinomlar görülme sıklığına göre sırasıyla skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, mikst adenoskuamöz karsinom ve küçük hücreli nöroendokrin karsinom olarak ayrılır. Son zamanlarda adenokarsinom oranları ılımlı artmaktadır. Bunun sebebi ise Pap smear'de glandüler lezyonların saptanmasının suboptimal oluşu ve invaziv skuamöz karsinom insidansının azalmasıdır (Kumar, Abbas, & Aster, 2014). Vulva kanserli hastaların HPV enfeksiyonu ile enfekte olma olasılığının yarıya yakın olduğu düşünülmektedir. Kanser tipik olarak 7. ve 8. dekattaki kadınları etkiler ve HPV enfeksiyonu veya immünsupresyonu olan kadınlarda da görülebilmektedir. Vulvar karsinomları, serviksin skuamöz hücreli kanserlerinde olduğu gibi vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) sonucu meydana gelir. HPV tip 16 ve 18, vulvar kanserli hastalarda saptanan en yaygın iki tiptir (Monk & Tewari, 2007).

Bir diğer HPV ile ilişkili kanser olan vajinal kanserli hastaların %90'ında HPV DNA pozitifdir ve bu pozitifliğin %70'inden de HPV tip 16 sorumludur.

En çok HPV tip 6 ve 11 başta olmak üzere çeşitli tipler ile oral, faringeal ve laringeal papillomlar ortaya çıkabilmektedir. Orofaringeal bölgede oluşan bazı karsinomların da yüksek riskli HPV tipleri ile ortaya çıkabileceği gösterilmiş ancak HPV ile ilişkili lezyonların prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir (Dürdal Us & Ergünay, 2012). HIV ile enfekte hastalar, bağışıklık sistemleri baskılandığı için enfeksiyonlara çok daha duyarlı hale gelmektedir. Tüm cinsel yolla bulaşan hastalıklar diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırladığından, HIV ile enfekte hastaların HPV ile enfekte olma olasılığı fazladır. Buna istinaden servikte HPV enfeksiyon görülme olasılığı, HIV pozitif kadınlarda, negatif olanlara göre daha yüksektir. Ayrıca HIV pozitif kadınlarda, kalıcı HPV enfeksiyonu ve displazi sonucu olarak ortaya çıkan malignite daha yaygındır (Middleton, et al., 2003).

### HPV ENFEKSİYONU SEYRİ

Genital HPV enfeksiyonu latent, subklinik ve klinik olmak üzere üç paternde görülebilir. İlk olarak deride mikrotravmalara bağlı oluşan küçük doku hasarlarının olduğu alanda cinsel ilişkiye bağlı virüs bulaşır. Sonrasında HPV döngüsü virusun skuamöz epiteldeki bazal tabaka hücrelerine girişiyle başlar. Latent dönem semptom vermeden seyrederek ve bu dönemde hastalığın sitolojik veya morfolojik anlamda herhangi bir bulgusu yoktur. Yalnızca ultrasensitif PCR teknikleri ile HPV-DNA tespit saptanabilir. Subklinik dönemde HPV'ye bağlı sitolojik ya da mikroskopik bulgular gösterilebilir. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve intraepitelyal neoplaziler bu dönemde meydana gelir. Klinik dönemde ise genital siğil ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonlar meydana gelir (Muñoz, Castellsagué, Berrington de González, & Gissmann, 2006). Siğillere "Kondiloma akuminata" adı verilir ve cinsel ilişki ile bulaşabileceği gibi vertikal geçiş ile anneden bebeğe bulaş da olabilmektedir. Erkeklerde daha sıklıkla penis ve perianal bölgede, kadınlarda ise daha sık olarak vulva, serviks, perine ve anüs çevresinde görülür (Borruto & De Ridder, 2012). Gebelikten önce olan ya da gebelikte ortaya çıkan siğillerin aşırı büyümesi sonucu doğum kanalında obstrüksiyona neden oluyorsa vajinal yolla doğumu engelleyebilir. Ayrıca vajinal doğum sırasında bebek doğum kanalından geçerken HPV ile enfekte olur. Böyle bir durumda bebeğin vokal kordlarında kitleler oluşmasına neden olabilmektedir (Ustaçelebi, Abacıoğlu, & Badur, 2004).

### HPV –KANSER İLİŞKİSİ

HPV tip 16 ve 18'in insanlarda kanser oluşumuna sebep olduğunu 1995 senesinde Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı epidemiyolojik ve moleküler



bulgular sonucunda kabul etmiştir. Uzun süre yüksek riskli HPV genotipleri ile enfekte olunması sonucunda ortaya çıkan servikal, anal, penil, vajinal, vulvar, baş ve boyun kanserleri görülmektedir ve bu kanserler arasında kadınlarda görülme sıklığı en çok olan serviks kanseridir (Triin, et al., 2017). Serviks kanserlerinin %99'u HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Servikte skuamöz hücreli karsinom gelişme riski; HPV ile enfekte olan kadınlarda HPV ile enfekte olmayan kadınlara göre 250–400 kat daha fazladır (Öztürker & Sönmez, 2015). Ayrıca buna ek olarak HPV; penis, vulva ve vajen kanserlerinin %40'undan, anüs kanserlerinin %90'undan, oral kanserlerin %3'ünden sorumlu olduğu belirtilmiştir (Akın, 2009).

Genellikle HPV; serviksin transformasyon zonu, anal bölge ve orofarinks gibi sürekli travmaya maruz kalan bölgeleri enfekte etme eğilimi gösterir. Bazı olgularda enfeksiyon persistan duruma gelip invaziv kanser gelişebilir. Bariyer önlemler enfeksiyon riskini azaltır ancak tam olarak koruyucu değildir. (Erdemir, 2014). İn situ ya da invaziv serviks kanseri tanısı almış kadınların eşlerinde HPV'ye bağlı orofarengeal skuamöz hücreli kanser gelişme riskinde artış olması, HPV enfeksiyonunun oral kaviteye cinsel yolla geçebileceğini düşündürmektedir (Psyri & DiMaio, 2008).

Epidermodisplazi verruciformis, otozomal resesif karakterli genetik bir cilt hastalığı olup vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilen siğil benzeri lezyonlarla karakterizedir ve nadir görülür. Daha çoğunlukla çocukluk veya genç erişkin yaşta görülür. Bazı HPV tiplerine karşı aşırı duyarlılık vardır. En sık tespit edilen tipler HPV tip 5 ve 8'dir. Vücudun fazla güneş ışığı alan bölgelerinden olan özellikle alın, yüz, eller ve kollarda skuamöz hücreli karsinoma dönüşme riski yüksektir (Hu & et, 2015).

## KORUNMA

HPV enfeksiyonlarından korunmada temel yaklaşım risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Cinsel yolla ve cilt teması yoluyla bulaşan bir enfeksiyon olduğu için prezervatif kullanımı bulaş olasılığını bir miktar azaltmakta ancak bulaşıcılığı yüksek olduğundan koruyuculuğu yeterli gelmemektedir (Eron, et al., 1986).

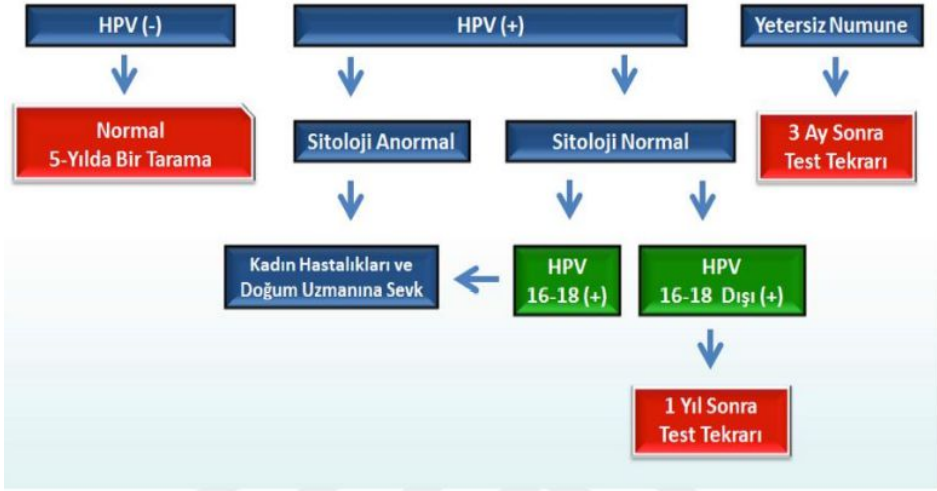
Koruyucu hekimlik açısından virüsü taşıyacak, yayılımını sağlayacak riskli kişilerin saptanması, bu kişilerin ve partner/partnerlerinin de değerlendirilmesi gerekirse tedavi edilmesi, hamile ve yenidoğanların değerlendirilmesi, genital bölge temizliğine önem verilmesi ve hastalara aşılar hakkında danışmanlık verilmesi önemlidir.

## ÜLKEMİZDE TARAMA TESTLERİ

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD)'ne göre ülke genelinde 2014 yılından itibaren birinci basamakta (KETEM ve aile hekimliği birimlerinde) serviks kanseri taramalarında HPV-DNA (Hybrid Capture 2) testi de kullanılmaya başlanmıştır. Test 30-65 yaş arası kadınlara uygulanmaktadır. Tarama sürecinde bu yaş aralığında başvuran her kadından Pap smear ve HPV DNA olmak üzere 2 adet örnek alınmakta, kişilerin önce HPV-DNA örneğine bakılmakta, HPV DNA negatif ise bu kişilerin Pap smear testine bakılmadan 5 yıl sonra test tekrarı yapılmaktadır. HPV-DNA pozitif ise HPV tiplendirmesi (13 yüksek riskli HPV tipi tek tek) yapılmaktadır. Sonuç raporunda tip 16 ve 18 belirtilmekte, 11 tip ise (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) "Diğer" diye belirtilmektedir (<http://www.tjod.org/hpv-asilariyla-ilgili-guncel-bilgilendirme/>, 2022).

Birinci basamak tarafından yürütülmekte olan serviks kanseri tarama programlarında kullanılan algoritma Şekil-2'de gösterilmektedir.

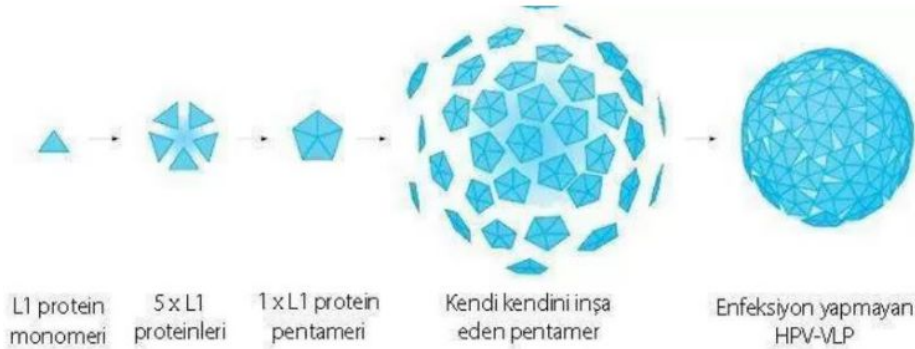
**Şekil 2: Birinci basamak tarafından yürütülmekte olan serviks kanseri tarama programlarında kullanılan algoritma**  
(<http://www.tjod.org/hpv-asilariyla-ilgili-guncel-bilgilendirme/>, 2022).



## AŞI

Kansere karşı dünyada geliştirilen ilk aşı olan HPV aşısı üç üniversite ve ABD Ulusal Kanser Enstitüsü dahil olmak üzere iki kıtadan kamu kurumları tarafından geliştirilmesi aşamasında desteklenmiştir. HPV aşısı, ölümcül olabilen serviks kanserine neden olan HPV enfeksiyonunu önlemektedir (Veronese, 2011).

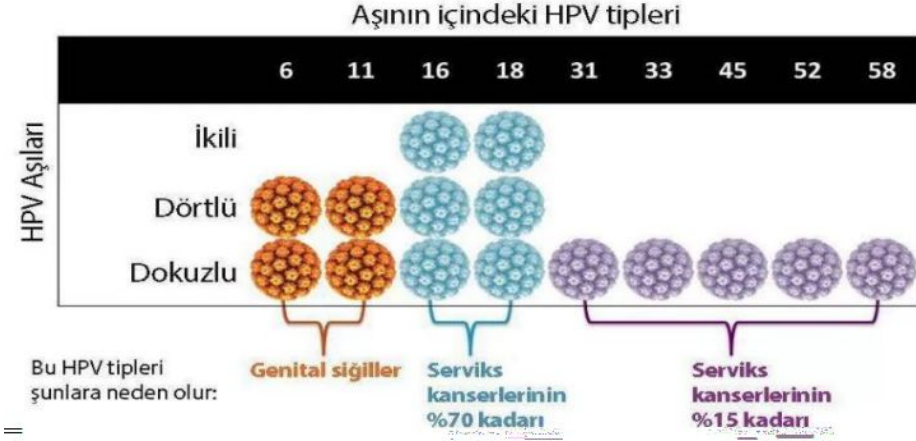
Servikal kanserlerin çok büyük çoğunluğunun HPV virüsü ile ilişkili olduğunun saptanmasının ardından, primer korunma yöntemi olan aşı çalışmaları büyük önem kazanmıştır (Alabaz & Aksaray, 2007). Erken yaşta başlayan cinsel hayat, birden fazla cinsel partner ve korunmasız cinsel ilişki kadının HPV ile temas riskini artırır (Kanbur & Capik, 2011). Kondom kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıkları ve dolayısı ile HPV'nin bulaşmasını azalttığı için serviks kanseri oluşma riskini azaltabilir (Ege, 2014). HPV'den korunmak için cinsel sağlık yönetimi ve aşılar hakkında toplumun yeteri kadar bilgilendirilmesi gerekmektedir (Kanbur & Capik, 2011).



**Resim 2: HPV aşısının oluşumu (<https://www.drozdogan.com/hpv-asisinin-kesfinin-arkasindaki-hikaye-tarihcesi/>, 2022).**

Günümüzde enfeksiyöz olmayan lisans almış üç çeşit rekombinant aşı bulunmaktadır. Bunlar bivalan Cervarix aşısı, dört valanlı Gardasil aşısı ve dokuz valanlı Gardasil aşısıdır. Ülkemizde bivalan Cervarix aşısı ve dört valanlı Gardasil aşısı vardır (Ryan & Ahmad, 2019).

## HPV AŞILARININ KARŞILAŞTIRMASI



**Resim 3: HPV aşılarının karşılaştırılması**

(<https://www.drozdogan.com/hpv-human-papillomavirus-nedir-ve-nasil-kansere-nasilyol-acar/>, 2022).

Merc tarafından üretilen Dört valanlı Gardasil aşısı piyasadaki ilk HPV aşısıdır. HPV 6, 11, 16 ve 18 olmak üzere dört farklı HPV suşuna karşı koruyucudur. HPV 16 ve 18 serviks kanserlerinin %70'inin, HPV 6 ve 11 ise genital siğillerin %90'ının sebebi olarak izole edilmiştir. HPV 16 ayrıca orofaringeal malignitelerin oluşumunda da ilişkilidir. FDA'nın Gardasil'in anal ve orofaringeal kanseri önlediğine dair açıklaması bu aşıya olan talebi artırmıştır. Glaxosmith Kline tarafından üretilen iki valanlı Cervarix aşısı ve 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı onaylanmıştır. Bu aşı sadece HPV 16 ve 18'e karşı koruma sağlar ve genital siğillerin oluşumunu engellememektedir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yapılan bir araştırma, önerilen üç doz Cervarix aşısının iki dozunun koruma için yeterli olabileceğini göstermektedir. İlk doz ile üçüncü doz arasında 6 ay süre olması kişiler tarafından unutulup doz atlamasına sebep olabileceğinden iki dozun koruyucu olması dikkat çekici bir buluştur. Ayrıca Cervarix aşısının uygulandıktan 7 yıla kadar koruyucu olduğu gösterilmiştir. Dokuz valanlı Gardasil aşısı 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır ve HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı korur. (Keith , 2011). Amerikan Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu'na (ACIP) göre rutin HPV aşılama yaşı 11 veya 12'dir. Dokuz yaşından itibaren aşı yapılabilir. Kadınların 26 yaşına kadar, erkeklerin ise 21 yaşına kadar aşılanması tavsiye edilmektedir (Meites, Kempe , & Markowitz, 2016).

ACIP tarafından cinsel istismar veya saldırı öyküsü olan çocukların 9 yaşından itibaren, transseksüel bireylere ise 26 yaşına kadar aşılmasını önerilmektedir. Hücresel veya hümmoral bağışıklığı azaltabilecek koşul ve hastalıklara sahip 9 ila 26 yaş arasındaki bireylerin hem kadın hem de erkekler için üç doz HPV aşısı (0, 1-2, 6 ay) ile aşılama yapılması önerilmektedir (Meites, Kempe , & Markowitz, 2016).

## ÜLKEMİZDE AŞILAMA

Türkiye'de HPV aşuları ulusal aşılama takviminde yer almamaktadır. Doz valanlı Gardasil aşısının kullanımı ülkemiz tarafından henüz onay almamıştır. İki valanlı Cervarix ve dört valanlı Gardasil aşısı dokuz yaşından itibaren kız ve erkeklere yapılabilmektedir. 9 ve 14 yaş arası iki doz HPV aşısı, 14 ve 26 yaş arası ise üç doz HPV aşısı önerilmektedir. İlk doz sırasında kişi 9 ve 14 yaş aralığında ise ikinci doz altı ay, 14 ve 26 yaş aralığında ise ikinci doz iki ay, üçüncü doz ilk dozdan itibaren altı ay sonra uygulanması gerekmektedir.

Her üç aşı da 6 ay boyunca 3 doz intramuskuler uygulanabilir, ancak 9-valanlı aşı yakın zamanda FDA tarafından 2 dozluk uygulama için onay almıştır. Üç aşı da virus DNA'sı içermez, rekombinant protein ekspresyonu yöntemi ile üretilirler. Aşılar da HPV-DNA ve L2 minor kapsid proteini bulunmadığından genotoksik ve karsinojenik etkileri yoktur (Şahbaz & Erol, 2014).

HPV aşuları ile ilgili ACOG'un önerileri şu şekildedir (Arvas & Gezer, Genital HPV, 2007).

- 9-26 yaşları arasında aşı yapılabilir.
- İlk doz aşı için kızlarda ve erkeklerde önerilen 11-12 yaşlarıdır.
- HPV aşılması, aşuları hiç başlatılmamış ve/veya aşılması başlatılmış ancak seriyi tamamlamamış 13-26 yaş kadınlar ile 13-21 yaş erkekler için önerilir.
- Aşılama daha önce aşılammış homoseksüel erkeklere ve immün yetmezlik durumu olan erkeklere 26 yaşına kadar önerilmektedir.
- Aşıdan önce HPV-DNA testleri ve serolojik testlerin yapılmasına gerek bulunmamaktadır.
- Aşı var olan servikal sitolojik değişiklikler ile genital siğilleri tedavi edici değildir.
- Aşı tüm HPV tiplerini içermemektedir bu yüzden aşı sonrası rutin serviks kanseri taramasına devam edilmelidir.

- FDA'ya göre HPV aşılarının gebelik kategorisi B'dir bu sebeple aşı emzirme döneminde de güvenle uygulanabilir.

TJOD'a göre; konvansiyonel Pap smear testinin sensitivitesi %53'tür. Ayrıca servikal smear testinin yalancı negatifliği oranları %15-70 arasında değişmektedir. Türkiye'deki serviks kanserlerinin %60'ı lokal ileri evrede tanı almaktadır ve bu evrede tedavisi başarılı olamadığından Pap smear taraması tek başına yeterli olmamaktadır. Tüm dünyada servikal kanserin %70'ine HPV tip 16, 18 ve genital siğillerin de %90'ına HPV tip 6, 11 sebep olmaktadır. Ülkemizde ise Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada dünyadakine paralel ve hatta HPV aşısına daha uygun olmak üzere servikal kanserlerin %76'sına HPV tip 16 ve 18 sebep olmaktadır (<http://www.tjod.org/hpv-asilariyla-ilgili-guncel-bilgilendirme/> , 2022). TJOD'a göre; hedef populasyon okul çağı aşılması olarak yani 11-12 yaş kız ve erkek çocukları olmalıdır. 26 yaşına kadar telafi aşılması yapılabilir. Ancak aşının ileri yaşlarda da etkisi kanıtlanmıştır bu yüzden ekonomik durumu iyi olan kadınlar 45 yaşına kadar aşılanabilirler. Önceden ikili veya dördü aşı yaptırmış olan kişilere 9-valanlı aşının yapıp yapılmayacağı Dünya Sağlık Örgütü tarafından henüz açıklanmamıştır (<http://www.tjod.org/hpv-asilariyla-ilgili-guncel-bilgilendirme/> , 2022).

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği'ne göre; aşı yapılsa da diğer tiplerle kanser gelişebileceğinden rutin serviks kanseri tarama programına devam edilmelidir. Bivalan aşı 0, 1 ve 6. aylarda, kuadrivalan ve 9-valanlı aşı ise 0, 2 ve 6. aylarda olmak üzere toplam üç doz kol veya kalçadan intramuskuler olarak yapılmalıdır. Rapel dozu gerekli değildir (<http://www.trsgo.org/menu/157/hpv-asilari>, 2022). Aşılamaya gebelerde başlanmamalıdır. Eğer ilk doz aşı yapıldıktan sonra gebe kalındı ise doğumdan sonra aşılamaya en baştan başlanmalıdır. İki doz aşı yapıldıktan sonra gebe kalındı ise üçüncü doz postpartum 6. haftadan sonra güvenle uygulanabilir. Gebelik durumu bilinmeden aşı yapılmış ise gebeliğin terminasyonuna gerek yoktur; aşuya bağlı doğumsal anomali artışı saptanmamıştır. Aşı laktasyon döneminde güvenle uygulanabilir (<http://www.trsgo.org/menu/157/hpv-asilari>, 2022). Aşıların içeriğinde canlı veya ölü virus olmadığından HPV enfeksiyonu, HPV ilişkili kanser veya ölüm gibi yan etkilere neden olmazlar. Sadece enjeksiyon yerinde kızarıklık, ağrı ve şişlik gibi tüm aşılarla görülebilen basit yan etkiler ortaya çıkabilir (<http://www.trsgo.org/menu/157/hpv-asilari>, 2022). Aşı ülkemizde henüz ulusal aşı programında değildir.

**Tablo 1: HPV Aşılarının Karşılaştırılması**

Aşı	Kadınlar	Erkekler	Yaş
Bivalan aşı	Serviks	Yok	9-25 yaş
Kuadriyalan aşı	Serviks, Vulva, Vajina, Anal, Genital siğil	Anal, Genital siğil	9-26 yaş
9-valanlı aşı	Serviks, Vulva, Vajina, Anal, Genital siğil	Anal, Genital siğil	9-26 yaş

## HPV İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

### Epidermodysplasia verruciformis

(EV) Epidermodisplazi verruciformis (EV), bazı bireyleri enfeksiyöz ajanların sebep olduğu kutanöz malignitelere yatkın hale getiren nadir bir genodermatozudur. Transmembran kanal geni TMC6 veya TMC8'deki mutasyonlar, HPV enfeksiyonlarına karşı hasta duyarlılığı yaratarak EV'deki tipik düz siğillerinin oluşmasına sebep olur (Burger & Itin, 2014). HPV ile yaygın enfeksiyon ve ayrıca siğil benzeri lezyonların ve pitriyazis versicolor benzeri lekelerin gelişmesinden sorumludur (Sharma, Fouzia, Avninder, & Ramesh, 2017). Etkilenen bireyler, esasında UV'ye maruz kalan bölgelerde, başta skuamöz hücreli karsinom ve Bowen hastalığı olmak üzere cilt malignitesi gelişimi için yaşam boyu artmış riske sahiptir. EV ile ilgili maligniteye en çok neden olan HPV tipleri, HPV tip 5 ve tip 8'dir. EV ile ilişkili cilt kanserlerinin %90'ında bu iki tipten biri saptanmıştır (Patel, Morrison, Rady, & Tying, 2010). EV çok nadir görülen bir genetik hastalıktır. 2017 senesinde Imahorn ve ark. dünya çapında literatürde bildirilen bu hastalığı olan yaklaşık 500 hasta bulmuştur (Nicolas, et al., 2002). Hastalığın 2 formu vardır. Klasik form otozomal resesif olarak kalıtılır. Diğer form olan kazanılmış veya ikincil form ise esas olarak HIV ile enfekte olmuş veya immünsupresif bireylerde görülür (Gül, Kiliç, Gönül, Külcü Cakmak, & Soylu Bayis, 2007).

### Deri siğilleri

Genital bölgede olmayan deri siğilleri çoğunlukla el ve ayaklarda olmak üzere vücudun herhangi bir kısmında görülebilmektedir. Siğillerde en sık görülen tipler; HPV tip 1, 2, 4, 27, 28, 41, 57 ve 65'tir (Gunter, Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection, 2003). Dış ortam koşullarına dirençli olmaları sebebi ile çevrede uzun süre canlılıklarını koruyabilirler. Deride abrazyon veya fissür gibi bütünlüğü bozan durumlarda enfeksiyona yakalanmayı kolaylaştırır. Virus bu sayede

epitelin bazal tabakasındaki hücrelere daha hızlı ve kolay ulaşım lezyon yapabilir. Genel olarak, bu tür lezyonlar yaşamı tehdit etmez, kendi kendini sınırlar ve çoğu durumda hücre aracılı immün yanıtla ortadan kaybolur. Kişinin kendi immün sistemi siğillerin kaybolmasında etkilidir ve enfeksiyonun sona ermesi genellikle birkaç yılı bulabilir (Gunter, Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection, 2003). Genital olmayan siğiller iyi huyludur ve genellikle çocuk ve gençlerde sıktır. Bazı araştırmalara göre okul çağındaki çocukların %10'unda genital olmayan siğiller görülmektedir. Normalde her yerde görülmeyen bu lezyonlar otoinokülasyonla bulaş sağlar. Enfeksiyonlar birkaç ayda ilerleme gösterir, ilerleme gösteren enfeksiyon ise 2 yıl içinde geriler ve bazen nadir de olsa ömür boyu persiste edebilirler (Howley & Lowy, 2007).

### Anogenital Siğiller

Anogenital siğillerin (kondiloma akuminata) neredeyse %100'ünü HPV tip 6 ve 11 oluşturur. Ama lezyonların %20-50'si düşük ve yüksek riskli HPV tiplerine sahip koenfeksiyonları temsil eder (Lacey, Lowndes, & Shah, 2006). Yapılan bir çalışma onkogenik HPV tiplerinin, genital siğilli hastaların yaklaşık %35'inde tespit edildiğini raporlanmıştır. Ayrıca bir ile altı ay süren siğillerde yaygın olduğunu göstermektedir (Al-Awadhi, Al-Mutairi, N Albatineh, & Chehadeh, 2019). Servikal HPV enfeksiyonlarındaki gibi gençlerde ve cinsel olarak aktif yetişkinlerde kondilomlar daha sık görülür (Boxman, Hogewoning, & Mulder, 1999). Genelde kondilomlar dış genital bölgelere rastgele dağılmış ve çok sayıda ekzofitik lezyonlar şeklinde bulunurlar. Erkeklerde yüksek oranda penis ve anüs etrafında, kadınlarda ise perine ve anüste görülür. Anüs etrafındaki lezyonlar anal kanalı sararak birleşme eğiliminde olabilirler. Kondilomlar çoğunlukla kendiliğinden veya tedavi sonrasında regresyon gösterirler. Hücrel immünitesi zayıflamış kişilerde tedavi oldukça zordur. HPV tip 16 da dahil olmak üzere lezyonlar içerisinde diğer HPV tipleri de bulunabilir (Sánchez-Anguiano, Alvarado-Esquivel, Reyes-Romero, & Carrera-Rodríguez, 2006). HPV 6 veya 11 ile enfeksiyondan sonra erkeklerde siğil gelişimi için medyan süre 6-10 aydır. Bu süre bazen 18 aya kadar uzayabilmektedir. Kadınlarda ise siğil gelişimi için medyan süre 2,9 aydır. Siğillerin regresyonu, tedavinin yokluğunda bile yaygındır. Örneğin; HIV/AIDS ile yaşayan kadınların %60 oranında ve HIV negatif kadınların %80 oranında lezyonlar tanıdan sonraki ilk yılda gerileme göstermiştir (Park, Introcaso, & Dunne, 2015). Anogenital siğiller genellikle asemptomatiktir ve rahatsızlık, kaşıntı veya kanamaya neden olana dek tıbbi tedaviye gerek duyulmaz (Workowski & Bolan, 2015).

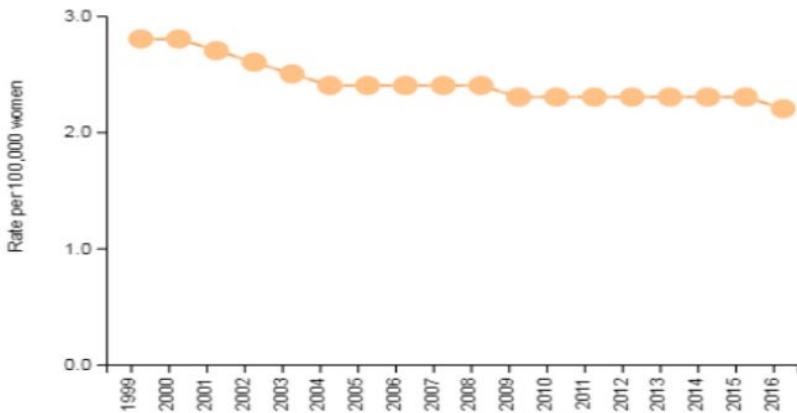


## Servikal Kanser

Serviks kanseri, kadınlar arasında kanserden ölümlerin önde gelen nedenlerindedir (<http://www.cdc.gov/cancer/international/statistics.htm>. Centers for Disease Control and Prevention. Global Cancer Statistics, 2022). Dünya çapında serviks kanseri kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir ve sene-de 270.000 ölümle sonuçlanan yaklaşık 530.000 yeni vaka bildirilmektedir. Dünyada serviks kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %85'i ise az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülür. Ölüm oranı gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında ise az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 18 kat daha fazladır. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer , 2022).

2016 senesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde 12.990 vaka görüldüğü ve serviks kanserinden 4120 ölüm yaşandığı tahmin edilmektedir. Tanı anındaki medyan yaş 47'dir (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. Surveillance, Epidemiology, and End Results. SEER Stat Fact Sheets: cervix uteri cancer, 2022). ABD'de yıllık serviks kanserine bağlı ölüm oranı Şekil-2'da sunulmuştur.

**Şekil-3: ABD'de yıllık serviks kanserine bağlı ölüm oranı**



Data source – U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on November 2018 submission data (1999-2016); U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; <https://www.cdc.gov/cancer/dataviz>, June 2019.

Serviks, endoservikal kanalın ekzoserviksini ve mukus salgılayan kolumnar epitelini kaplayan tabakalı skuamöz epitel ile örtülüdür. Bu iki hücre popülasyonu arasındaki geçişe skuamokolumnar bileşke denir ve bu alan viral neoplastik transformasyon için en fazla riskli alandır. İnvaziv servikal karsinom vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturan tümörler ekzoservikte ortaya çıkan tümörlerdir ve çoğunlukla skuamöz hücreli karsinomlardır. Buna rağmen, endoserviksten kaynaklanan tümörlerin adenokarsinom olma ihtimali daha yüksektir. Adenoskuamöz, küçük hücreli veya nöroendokrin, seröz papiller ve serviksin berrak hücreli karsinomları daha nadir saptanan histolojik alt tiplerdir. Serviks kanseri vakalarının çoğunluğu, HPV ile enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Malign servikal lezyonların yaklaşık %95'inde HPV-DNA saptanmıştır (Waggoner & Chernicky, 2004). HPV enfeksiyonlarının çoğu kalıcı değildir ve kendiliğinden temizlenir. Bununla beraber, bazı vakalarda kalıcı enfeksiyon servikal intraepitelyal neoplazi veya in situ adenokarsinomun gelişmesine sebep olur. Tedavi olmadan, displaziden invaziv karsinom gelişmesi çoğu kadında seneler alabilir. Ancak, hastaların yaklaşık %10'unda bu süre 1 yıldan daha kısadır ([http://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#link/\\_532\\_toc](http://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#link/_532_toc). National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, 2022).

### **Vulva, Vajina ve Penis Maligniteleri**

Genital HPV, çok katlı yassı epitel içeren başka genital bölgeleri de enfekte edebilir. Başka genital bölgelerdeki HPV'ye bağlı enfeksiyon riski, servikal enfeksiyon riski ile aynıdır. HPV genomu vulva, vajina ve penis malignitelerine sebep olabilir. Herpes simpleks tip 2 enfeksiyonu ve sigara kullanımı, vulva kanseri ihtimalini artırdığı saptanmıştır. Geçmişinde servikal displazi olan kadınlarda vulvar ve vajinal displazi daha fazla görülür (Howley & Lowy, 2007).

### **Anal Kanser**

Yılda tüm dünya çapında yaklaşık 20.000 yeni anal kanser vakası bildirilmektedir. Her iki cinsiyette benzer dağılıma sahip olan anal kanser vakalarının %90'ının HPV'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir (de Martel, Plummer, Vignat, & Franceschi, 2017). HPV ile ilişkili diğer kanserler gibi anal kanser riski de HPV'ye cinsel maruziyet ile ve özellikle anal ilişki yoluyla, HIV ilişkili immünsupresyon durumunda ve daha zayıf olarak tütün kullanımıyla artar. (de Martel, Plummer, Vignat, & Franceschi, 2017). Anal kanserlerin yaklaşık %70'inde tespit edilen yani en yaygın genotip HPV 16'dır. HPV 16'nın, hem

HIV negatif hem de HIV pozitif kişilerde yüksek dereceli lezyonlardan anal kansere kadar anüs için en kanserojen HPV tipi olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bununla birlikte, HPV16'ya ait anal kanser riski HIV pozitif popülasyonda daha azdır (Lin, Franceschi , & Clifford, 2018).

### Baş-boyun kanserleri

HPV, tüm serviks kanserleri ve endişe verici bir şekilde artan orofaringeal kanserler de dahil, dünya genelinde %5'ten daha fazla kansere sebep olur. ABD'de, HPV ile ilişkili orofaringeal kanserler, 1975'ten bu yana insidansı artmakta olan 5 kanserden bir tanesidir (Maxwell, 2010).

HPV-pozitif orofaringeal kanserlerin yaklaşık %95'ini HPV tip 16 oluşturur. (Dayyani, et al., 2010). Hemen hemen tüm serviks kanserleri HPV'ye bağlı olmasına karşın, orofaringeal kanserlerin iki farklı etiyojisi vardır. Bunlar tütün ve alkol tüketimi veya bir arada bulunabilen HPV enfeksiyonudur (Maxwell, 2010). ABD'de rapor edilen HPV pozitif orofaringeal kanser insidansı serviks kanserinin aksine, 1988 senesinden bugüne kadar istikrarlı bir şekilde artmaya devam etmektedir. ABD ve Batı Avrupa'da orofaringeal kanserlerin %70-80'inin HPV kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. (Chaturvedi, 2011). Dünya çapında her iki cinsiyette yılda yaklaşık 85.000 yeni tanı almış orofaringeal kanser ortaya çıkmaktadır ve bunların 22.000'i HPV-pozitifdir. Bu kanserlerin erkek / kadın oranı yaklaşık 4:1 dir . (Forman, 2012). Orofaringeal kanserler; ağız boşluğu, orofarinks, larinks, hipofarinks ve sinonazal yoldan kaynaklanan tümörleri içeren baş ve boyun skuamöz hücre kanserlerinin bir subgrubudur. Anatomik olarak ise orofaringeal kanserler; dil tabanı, tonsiller, posterior faringeal duvar ve yumuşak damak ile sınırlıdır (Vokes , Agrawal, & Y, 2015). HPV pozitif orofaringeal kanserler için ana risk faktörü cinsel davranış şeklidir. Genellikle HPV'yi kadınlar, enfekte bir partnerle cinsel ilişki sırasında genital deri ile temas yoluyla cinsel organdan alırlar (Kjaer, 2001). HPV pozitif orofaringeal kanser riski, temel olarak yaşam boyu oral cinsel eş sayısından etkilenir ve genel olarak yaşam boyu 6 ve daha fazlasında oral seks partneri olanlar için risk 5,7 kat daha fazladır (<http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/index.htm>., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV-Associated Cancer Statistics, 2016 , 2022).

### **RRP (Recurrent Respiratory Papillomatozis=Tekrarlayan solunum papillomatozu)**

Tekrarlayan solunum papillomatozu (RRP) da denilen ve genellikle HPV'nin neden olduğu ve solunum yollarında ve sindirim kanalında herhangi bir yerde papillomatoz lezyonların ortaya çıkması ile karakterize, benign ve kendini sınırlayan bir hastalıktır (Carifi, 2015). Vakalarının %90'ından fazlasından HPV tip 6 ve 11 RRP sorumludur (Katsenos & Becker, 2011). Çocuklarda hastalık daha fazladır ve virusun doğumda kontamine annelerin doğum kanallarından geçerken enfekte sekresyonlarla temas sonucu bulaşacağı düşünülmektedir. Bulaşma doğumdan önce, plasenta yolu ile vakaların yaklaşık %12'sinde gerçekleşir (Venkatesan, Pine, & Underbrink, 2012). HPV tip 11 ile enfekte olan hastalar, genellikle hava yolu açıklığını korumak için cerrahi prosedürler ve adjuvan tıbbi tedaviler ve hatta zaman zaman trakeostomi gerektiren önemli havayolu obstrüksiyonuna neden olabilecek daha agresif hastalıklar geliştirmektedir (Katsenos & Becker, 2011). Eğer yetişkinlerde, enfekte dış genital organlarla oral temas olur ise cinsel yolla HPV enfeksiyonu ortaya çıkabilir (Carifi, 2015).

Tahmini RRP insidansı çocuklarda 100.000'de yaklaşık 4 ve yetişkinlerde 100.000'de 2'dir (Carifi, 2015). İnsidans sosyoekonomik düzeyi ve eğitim düzeyi düşük olan gruplarda daha fazladır (Venkatesan, Pine, & Underbrink, 2012). Histolojik görünüm benign skuamöz epitelyal tabakalaşmadır. Çocuklarda RRP'nin karakteristik klinik profili inatçı ses kısıklığı, stridor ve solunum güçlüğü triadıdır. Yetişkinlerde ses kısıklığı en yaygın bulgudur. Hastalık tipik olarak larinks ile sınırlanır, ama bazen agresif hale gelerek nazofarinks, trakeobronşiyal ağaç ve daha nadiren pulmoner parankimin kalıcı veya tekrarlayan tutulumuna yol açar (Marchiori, 2008).

## Referanslar

- Monk, B., & Tewari, K. (2007). The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecologic oncology*, 107(2), S6-S13.
- (2022, 01 29). <https://www.hpvtedavimerkezi.com/hpv-virusu.html> adresinden alınmıştır
- A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. (tarih yok).
- Akın, A. (2009). *Halk Sağlığı Yaklaşımı ile "Servikal Kanser"*. Ankara: HÜKSAM Yayınları.
- Alabaz, D., & Aksaray, N. (2007). İnsan papillomavirüs aşılı ile servikal kanserden korunma. *Çocuk Enf Derg*, 1(4): 147-50.
- Al-Awadhi, R., Al-Mutairi, N., N Albatineh, A., & Chehadeh, W. (2019). Association of HPV genotypes with external anogenital warts: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*, 19(1): 375-6.
- Arvas, M. (2007). Human Papilloma Virus Enfeksiyonu ve Aşısı. *Aşılarla Güncel Yaklaşım*, 59: 25-31.
- Arvas, M., & Gezer, A. (2007). Genital HPV. *İstanbul Medikal Yayıncılık*, 1-128.
- Avcı, G., & Bozdayı, G. (2013). İnsan papilloma virüsü. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 3: 136- 44.
- Avidime S, S., SA, A., Oguntayo, A., Abu, T., & Ndako, J. (2014). Pattern of Cervical Dysplasia Among Women of Reproductive Age in Zaria, Northern Nigeria. *Journal of Medicine in The Tropics*, 16(2):52.
- Ayhan, A., & Dursun, P. (2010). *Kadın Genital Kanseri ve HPV Kitabı*. Ankara: Akademi Yayınevi.
- Borruto, F., & De Ridder, M. (2012). HPV and cervical cancer: Achievements in prevention and future prospects. *Springer Science & Business Media*, 7-25.
- Boxman, I., Hogewoning, A., & Mulder, H. (1999). Detection of human papillomavirus types 6 and 11 in pubic and perianal hair from patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 37(7): 2270-3.
- Burd, E. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*, 16(1): 1-17.
- Burger, B., & Itin, P. (2014). Epidermodysplasia verruciformis. *Curr Probl Dermatol*, 45: 123-31.
- Carifi, M. (2015). Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Therapeutics and clinical risk management*, 11: 731-2.
- Chaturvedi, A. (2011). Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology*, 29(32): 4294-5.
- Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014; 3: 168-75. . (201).

- Dayyani, F., Etzel, C., Liu, M., Ho, C., Lippman, S., & Tsao, A. (2010). Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head & neck oncology*, 2(1): 15-6.
- de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*, 141(4): 664-70.
- de Villiers, E., Fauquet, C., Broker, T., Hans-Ulrich, B., & zur Hause, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324:17.
- Długońska, H. (2009). Harald zur Hausen—a scientist with passion. Vaccine against cervical cancer. *Wiadomości parazytologiczne*, 55(3), 191-194.
- Doorbar, J. (2005). The Papilloma Virus Life Cycle. *Journal of Clinical Virology*, 32: 7–15.
- Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science*, 110(5): 525-41.
- Dursun, P., Süheyla, S., Arslan, H., Kuşçu, E., & Ayhan, A. (2009). Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC infectious diseases*, 9(1): 191-2.
- Dürdal Us , A., & Ergünay, K. (2012). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji . 592-604.
- Ege, S. (2014). *Gebe Kadınlarda Human Papilloma Virüs sıklığının araştırılması*. Zonguldak: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi.
- Erdemir, F. (2014). Human papilloma virüs (hpv) ve erkek cinsel sağlığı (Derleme). *Androloji Bülteni*, 16(59): 217-21.
- Eron, L., Judson, F., Tucker, S., Praver, S., Mills, J., Murphy, K., & Peets, E. (1986). Interferon therapy for condylomata acuminata. *New England Journal of Medicine*, 315(17), 1059-1064.
- Forman, D. (2012). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30: 12-23.
- GD, Z., Snijders , P., & Rozendaal , L. (2001). HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001, 85:398.
- Gunter, J. (2003). Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(3), S3- S11.
- Gunter, J. (2003). Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(3): 3- 11.
- Gül, Ü., Kiliç, A., Gönül, M., Külcü Cakmak, S., & Soylu Bayis, S. (2007). Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis and review of the literature. *Int J Dermatol*, 46(10): 1069-72.
- Hausen, H. (2008). Papillomaviruses—to vaccination and beyond. *Biochemistry (Moscow)*, 73(5), 498-503.

- Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology*, 384(2), 260-265.
- Howley, P., & Lowy, D. (2007). Papillomaviruses fields virology fifth edition volume 2 chapter 62 Lippincot Williams & Wilkins. *A Wolters Kluver Business*, 5-50.
- HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. (2001). *Br J Cancer*, 85:398.
- <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. *Surveillance, Epidemiology, and End Results. SEER Stat Fact Sheets: cervix uteri cancer*. (2022, 01 29).
- [http://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#link/\\_532\\_toc](http://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#link/_532_toc). *National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version*. (2022, 01 29).
- <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/index.htm>, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV-Associated Cancer Statistics, 2016* . (2022, 01 29).
- <http://www.cdc.gov/cancer/international/statistics.htm>. *Centers for Disease Control and Prevention. Global Cancer Statistics*. (2022, 01 29).
- <http://www.tjod.org/hpv-asilariyla-ilgili-guncel-bilgilendirme/> . (2022, 01 29).
- <http://www.trsgo.org/menu/157/hpv-asilari>. (2022, 01 29).
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>. *World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer* . (2022, 01 29).
- <https://www.drozdogan.com/hpv-asisinin-kesfinin-arkasindaki-hikaye-tarihcesi/>. (2022, 01 29).
- <https://www.drozdogan.com/hpv-human-papillomavirus-nedir-ve-nasil-kansere-nasilyol-acar/>. (2022, 01 29).
- <https://www.hpvtedavimerkezi.com/hpv-virusu.html>. (2022, 01 29).
- Hu, Z., & et, a. (2015). Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nature genetics*, 47(2): 158-9.
- Kanbur, A., & Capik, C. (2011). Cervical cancer prevention, early diagnosis-screening methods and midwives/nurses role. *Hacettepe University Health Science Faculty Nursing Journal*, 61-72.
- Katsenos, S., & Becker, H. (2011). Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case reports in oncology*, 4(1): 162-71.
- Keith, V. (2011). The story behind the world's first cancer.
- Khan, M., Partridge, E., Wang, S., & Schiffman, M. (2005). Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer*, 104:61.
- Kjaer, S. (2001). High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(2): 101-6.
- Kumar, Y., Abbas, A., & Aster, J. (2014). *Robbins Temel Patoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.

- Kwang Sung, K., Shin Ae, P., Kyung-Nam, K., Seokjae, Y., & Yang Je, C. (2014). Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res*, 3: 168-75.
- Lacey, C., Lowndes, C., & Shah, K. (2006). Chapter 4: Burden and management of noncancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*, 24(3): 35-41.
- Lin, C., Franceschi, S., & Clifford, G. (2018). Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 18(2): 198-206.
- Marchiori, E. (2008). Laryngotracheobronchial papillomatosis: findings on computed tomography scans of the chest. *J Bras Pneumol*, 34(12): 1084-9.
- Maxwell, J. (2010). Maxwell, J.H., et al., Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clinical Cancer Research*, 16(4): 1226-35.
- Meites, E., Kempe, A., & Markowitz, L. (2016). (2016). Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(49), 1405-1408.
- Middleton, K., Peh, W., Southern, S., Griffin, H., Sotlar, K., Nakahara, T., . . . Doorbar, J. (2003). Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *Journal of virology*, 77(19), 10186–10201.
- Moscicki, A., Hills, N., & Shiboski, S. (2001). Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*, 285:2995.
- Moscicki, A., Hills, N., Shiboski, S., Powell, K., Jay, N., Hanson, E., . . . Palefsky, J. (2001). Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*, 285:2995.
- Muñoz, N., Castellsagué, X., Berrington de González, A., & Gissmann, L. (2006). HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*.
- Nicolas, R., Luis-Alfredo, R., Bakar, B., Luz-Stella, M., Gérard, O., & Michel, F. (2002). Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet*, 32(4): 579-81.
- Nubia, M., F Xavier, B., Silvia de, S., Rolando, H., Xavier, C., Keerti V, S., . . . International Agency for Research on Cancer Multic. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348:518.
- Öztürker, C., & Sönmez, G. (2015). Endometrium ve Serviks Kanserlerinde Görüntüleme. 1-11.
- Park, I., Introcaso, C., & Dunne, E. (2015). Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*, 61(8): 849-55.
- Patel, T., Morrison, L., Rady, P., & Tying, S. (2010). Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Dis Markers*, 29(3-4): 199-206.
- Patterson, B. (2009). *Klinik Mikrobiyoloji; İnsan Papillomavirüsleri*. Ankara: Atlas Kitapçılık.



- Paul K S, C., Alexander R, C., Mei Y, Y., Wai-Hon, L., May Y M, C., Apple C M, Y., . . . Ho-Keung, N. (2010). Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. *International Journal of Cancer*, 126(1): 297-301.
- Psyri, A., & DiMaio, D. (2008). Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 5(1): 24-5.
- Quinn, M., Babb, P., Jones, j., & Allen, E. (1999). PapersEffect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*, 318(7188): 904-5.
- Rakel, R., & Rakel, D. (2019). *Aile Hekimliği*, 218-9.
- Rowson, K., & Mahy, B. (1967). Human papova (wart) virus. *Bacteriological reviews*, 31(2), 110–131.
- Ryan , K., & Ahmad, N. (2019). Tıbbi Mikrobiyoloji.
- Sánchez-Anguiano, L., Alvarado-Esquivel, C., Reyes-Romero, M., & Carrera-Rodríguez , M. (2006). Human papillomavirus infections in women seeking cervical Papanicolaou cytology of Durango, Mexico: prevalence and genotypes. *BMC Infectious Diseases*, 6(1): 27-8.
- Schmitz, M., Driesch, C., Jansen , L., Runnebaum, I., & Dürst, M. (2012). Non-random integration of the HPV genome in cervical cancer. *PloS one*, 7(6): 39632-3.
- Sharma, S., Fouzia, S., Avninder, S., & Ramesh, V. (2017). Epidermodysplasia verruciformis: three case reports and a brief review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*.
- Şahbaz, A., & Erol, O. (2014). HPV vaccination practice. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2:126-30.
- Triin, V., Katrin, L., Anneli , U., Lee , P., Terje , R., Rainer, R., . . . Raul-Allan, K. (2017). Cost-effectiveness of HPV vaccination in the context of high cervical cancer incidence and low screening coverage. *Vaccine*, 35(46): 6329-35.
- Trottier, H., & Burchell, A. (2009). Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics*, 12(5-6), 291-307.
- <http://www.tjod.org/tjod-bilgilendirme/>. (2022, 01 29).
- <https://www.drozdogan.com/hpv-human-papillomavirus-nedir-ve-nasil-kansere-nasilyol-acar/>. (2022, 01 29).
- Tuncer, S., & Ustaçelebi, Ş. (1999). İnsan Papillomavirüsleri. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, 797-802.
- Ustaçelebi, Ş., Abacıoğlu, H., & Badur, S. (2004). *Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Venkatesan, N., Pine, H., & Underbrink, M. (2012). Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45(3): 671-94.
- Veronese, K. (2011). The story behind the world's first cancer vaccine.
- Vokes , E., Agrawal, N., & Y, T. (2015). Seiwert, HPV-associated head and neck cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 107(12): 1-7.

- Waggoner, S., & Chernicky, C. (2004). Molecular biology of cervical and vulvar carcinoma. *Gynaecologic cancer: controversies in management. Philadelphia: Churchill Livingstone*, 65-78.
- Woodman , C., Collins, S., & Young, L. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 7:11.
- Workowski, K., & Bolan, G. (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. *Recommendations and reports*, 64(RR-03): 1-2.

# LIPID-BASED FORMULATIONS

*Mazen Al Mohaya*<sup>1</sup>

*Dr. Burcu Mesut*<sup>2</sup>

## Introduction

Lipid-based formulations (LBFs) have been used for oral administration for many years to enhance the absorption of lipophilic drugs, poorly water-soluble drugs (Lafontaine et al., 2016). Poorly water-soluble drugs these days are increasingly discovered, hence like this issue the need for the lipid-based formulation is growing (Kilic et al., 2019) (Ghadi & Dand, 2017). LBFs introduce dissolution rate limited drugs in a pre-solubilized form to be ready for absorption in the gastrointestinal tract, on other hand, solubility-limited drugs via several mechanisms for enhanced absorption (Lafontaine et al., 2016). Lipids as vehicles have the possibility of providing unlimited opportunities in drug delivery as a result of them being able to increase gastrointestinal solubilization along with absorption via selective lymphatic uptake of low bioavailability drugs (Ghadi & Dand, 2017). In addition, to release amphiphilic lipid digest products, lipids are hydrolyzed via gastric and pancreatic enzymes, leading to being solubilized by biliary secretion (McEvoy et al., 2017). Partition coefficient ( $\log P$ ) plays an essential role in formulation development for oral drug delivery and is a crucial physicochemical property of lipophilic drugs. An ideal drug candidate for a lipid-based formulation is highly lipophilic drugs ( $\log P > 5$ ) (Patel et al., 2018a) (Carrière, 2016). The Food and Drug Administration (FDA) approved some LBFs such as Drisdol in 1941 (type I), Sandimmune in 1983 (Type II), Neoral in 1995 (type III), and Agenerase in 1999 (type IV) (Huang et al., 2021) as well as the successful products of Sandimmun Neoral (cyclosporin A), Norvir (ritonavir), and Fortovase (saquinavir) encouraged further attention in this technology (Xia et al., 2021).

---

<sup>1</sup> M.Sc. Mazen Al-Mohaya, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Orcid Numarası: 0000-0003-4176-0308, Mail adresi: mazenalmohia@gmail.com

<sup>2</sup> Doktor Öğretim Üyesi Doktor Burcu Mesut- İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi-Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı-Orcid Numarası: 0000-0003-2838-1688, Mail adresi: bmesut@istanbul.edu.tr

### Lipid- based formulation excipients

Lipid-based formulations commonly include active pharmaceutical ingredients with a wide variety of lipid excipients (Tri-glyceride (TGs), mono- and di-glycerides), surfactant, co-surfactants and co-solvents (Goon et al., 2019). Different classification has been designed in order to guide industry for choosing the type of excipient, however; the last choice of the excipient is highly dependent on the drug type besides the domestic experience (Ilie, Griffin, Kolakovic, et al., 2020). The selection of appropriate excipients is a significant step for designing the formulation as well as their further performance. Moreover, using excipients from various manufacturers could produce dosage form with various characteristics (Alshamsan et al., 2018). In accordance to the previous, there are main factors that can affect the selection of lipid- based formulation excipients such as solvent miscibility along with capacity, self- dispersibility of the formulation, digestibility and fate of digested products, physical form at room temperature, capsule shell compatibility, stability, purity, irritation, and toxicity (Patel et al., 2018b).

Choosing the correct excipient considered as the critical step in drug excipient characterization study within the pre-formulation study, this helps in developing a successful formulation. Incompatibility affects drug products efficacy along with safety through changing the physical and chemical properties of drug and excipients. Moreover, it could take place between the excipients, drug with excipients, or drug with another drug in the same formulation (Kaur et al., 2016). Thermal analysis carry out during the pre-formulation study by thermogravimetry (TG) and differential scanning calorimetry (DSC) to study the characterization of the material, since they can provide rapid evaluation of properly interaction/incompatibility (Teixeira et al., 2018). Isothermal stress testing (IST) which is a quantitative technique carry out through storage the mixture (drug and excipients) at high temperature with or without moisture for specific period of time (either one month or 3-4 weeks), thereby providing a suitable microenvironment for interaction plus accelerating degradation of drug. The sample is determined quantitatively via drug content and plus observed visually by color and physical characterization changing (Kaur et al., 2016). Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray powder diffraction (XRPD), optical and electron microscopy can be used also to clearly understand the lipid - drug interaction (Teixeira et al., 2018).

## **Drugs**

Currently discovered drugs are specifically class II drugs according to Biopharmaceutics Classification System (BCS) (Khan et al., 2016). Which are poorly water-soluble (lipophilic) with low dissolution rate, hence low solubility by gastrointestinal fluid therefore, restricting their absorption. However, these class II drugs present a high permeability across the intestinal membranes (Patel et al., 2018b)(Khan et al., 2016) due to the drug's lipophilicity rises intuitively to use lipids compounds in the formulations. As a result, the drug is dissolved prior to administration, thereby, the drug has been provided in a highly solubilized form ready for absorption throughout dispersion and digestion (gastrointestinal processing) (Patel et al., 2018b).

## **Lipids**

The type of fatty acids and grade of etherification with consideration of glycerol to form mono, di or tri-glycerides determine the physical and the chemical properties of glyceride for intense the melting as well as the hydrophilic-lipophilic balance (HLB) characteristics (Rani et al., 2019). Also, the degree of unsaturated fatty acid chains, chain length, and homogeneity of fatty acid which defines the physical form (either solid or liquid) of lipids at room temperature (John B. Cannon, 2018). Chemically, the composition of lipids can define their capability to enzymatic digestion, on the other hand, the physical properties determine the rate of digestion (Silva et al., 2017).

Triglycerides are natural fats composed of one glycerol and three fatty acids. According to the structure of fatty acid can be classified as saturated fatty acid (no double bond on the backbone) and unsaturated fatty acid (with double bond on the backbone). Furthermore, according to a number of carbons of the fatty acid backbone, triglycerides can be classified as short-chain (less than 6 carbons), medium-chain (6-12 carbons) and long-chain (more than 12 carbons) triglycerides (Lafontaine et al., 2016) (John B. Cannon, 2018). Short-chain triglycerides (SCTs) are synthesized of formic acid (C1), acetic acid (C2), propionic acid (C3), butyric acid (C4), isobutyric acid (C4), isovaleric acid (C5) and hexanoic acid (C6). Medium-chain triglycerides (MSTs) also contained enanthic acid (C7), octanoic/caprylic acid (C8), capric acid (C10), undecylic acid (C11) and lauric acid (C12). Long-chain triglycerides include Tridecyclic acid (C13), myristic acid (C14), palmitic acid (C16) and stearic acid (C18) (Goon et al., 2019).

Long-chain triglycerides are commonly refunded from neutral oil to use in delivering poorly water-soluble drugs as for example coconut oil, corn oil,

soybean oil, and sesame oil. Aforementioned, these oils vary in the number of carbons and the number and position of double bonds (Lafontaine et al., 2016), and vegetable oil with full or partially hydrogenated will provide saturated long-chain triglyceride in the solid or semisolid form at room temperature (John B. Cannon, 2018). LCTs assist absorption across the intestinal lymphatic system as well as exceptionally high concentration of drugs within mesenteric lymph nodes (MLNs). Nevertheless, the above is achieved only for highly lipophilic drugs with a high affinity to chylomicrons, which play a crucial role as they transport drugs to the lymph lacteals, could be carried to the intestinal lymphatic system by LCTs (Chu et al., 2021).

Medium-chain triglycerides are prepared chemically by re-esterification and are liquid at room temperature. Also, can be synthesized by hydrolysis of fixed oils and the distillation processes. For instance, Coconut oil is the main source of medium-chain fatty acid. Consequently, the polarity and solvent capacity of MCTs are better than LCTs (Lafontaine et al., 2016) (John B. Cannon, 2018) as well as less susceptible to oxidation (Patel et al., 2018b). MCTs and LCTs are shown unlike degree of absorption rate across intestinal. As demonstrated in the study, the length of the chain affects proportionally to the time required to achieve maximal absorption of chain-triglycerides (Goon et al., 2019). This is supported by Ilie's study which reveals that LCTs are better for absorption than MCTs (Ilie, Griffin, Kolakovic, et al., 2020). In contrast, the study by Katev et al. indicated that Medium-chain triglyceride is exhibited faster drug release than Long-chain triglycerides such as sunflower oil (SFO), coconut oil (CNO) and cocoa butter (CB). Also, the release of Fenofibrate from LCTs formulation has been controlled via solubilization as well as enhanced at a lower droplet size and higher surfactant concentration (Katev et al., 2021). In addition, MCTs are commonly used in lipid based formulations (Dokania & Joshi, 2015).

Mixed and partial glycerides (Mono- and di-glycerides) are hydrolyzed components of triglyceride. They are produced through transesterification or direct esterification. During transesterification process by using heating with alkaline catalysts, triglycerides react with glycerol. on the other hand, during direct esterification which occurs between the selected fatty acids and glycerol. On account of the nature of process of synthesizing, specifications for mixed triglycerides provide variances in the composition (Lafontaine et al., 2016). In addition, mixed glycerides are liquid at room temperature, however; pure monoglycerides are solid or waxy semisolid at room temperature (John B. Cannon, 2018). As has been indicated in contrast to triglyceride, Mono- and diglycerides are shown higher solubilization capacities and well dispersibility

properties. For instance, monoglycerides display a more stable emulsion form as a consequence of amphiphilic surfactant-like properties (Ilie, Griffin, Vertzoni, et al., 2020).

### **Surfactants**

Surfactants are substances that decrease the surface tension and/or the interfacial tension between immiscible phases like water/oil and produce self-assemble clusters termed micelles in solutions. They have two different parts (functional groups) with different affinities in the same structure to produce a stable system. One of the functional groups is called the hydrophobic group, which has no affinity to water. However, the other group has an affinity to water termed the hydrophilic group. Also, this structure can be called amphiphilic structure due to two counter functional groups. Surfactants are categorized into ionic surfactants and nonionic surfactants and their dissociation often depends on the solution pH. Ionic surfactants are classified into anionic, cationic and amphoteric surfactants. Hydrophilic part of ionic surfactants ordinarily include carboxylate, sulfonate, sulfonate, carboxybetaine, sulfobetaine, and quaternary ammonium. The nonionic surfactant's functional group usually includes a polyoxyethylene group, not only but also, there can be a nonionic surfactant with hydrophilic groups.

According to solubility, surfactants can also sort into hydrophilic surfactants (water- soluble surfactants) and hydrophobic surfactants (water-insoluble surfactants). Generally, Ionic surfactants are always hydrophilic surfactants, nonetheless, nonionic surfactants could be hydrophilic or hydrophobic surfactants. All of this depends on the hydrophilic and hydrophobic groups. In other words, the Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB) value (1-20 value) can classify surfactants to hydrophilic and hydrophobic surfactants. For instance, hydrophobic surfactants are a low HLB value (1-9) as well as tend to form water-in-oil (w/o) emulsions, yet hydrophilic surfactants are a high HLB value (10-20) and produce oil-in-water (o/w) emulsion. HLB can be a guide for choosing surfactants in drug development (Nakama, 2017). Furthermore, Dhaval et al. concluded that charge surfactants can supply better solubilization owing to extending steric hindrances between charged molecules. However, by comparison with charge surfactants, nonionic surfactants are proved safer and appropriate for oral drug delivery (Dhaval et al., 2021). Water-insoluble surfactants are not suitable to form self-emulsion due to a less hydrophilic as well as their HLB value between (8-12) but can still form a stable emulsion. Water-soluble surfactants are used to form self-micro-

emulsion or nano-emulsion when used above the critical micelle concentration (CMC) with an HLB value greater than 12 (Patel et al., 2018b)(Dhaval et al., 2021).

### **Co-surfactants**

Co-surfactant is considered to supply flexibility and elasticity to the film of surfactants. Moreover, it can reduce the interfacial tension to a negative value. Consequently, this flexibility enhances the stability of the internal phase by changing the curvatures of the interface, specifically in microemulsion (Dokania & Joshi, 2015)(Chavda & Shah, 2017)(Rani et al., 2019)(Das et al., 2020). Presence co-surfactant with surfactant in the same formulation helps in using surfactant in low concentration to form self- emulsification, hence this hinders the mucosal irritation in gastrointestinal and systemic toxicity. Polyols such as PEG 400, PG, n-butanol, isopropyl alcohol, and transcitol are the common co-surfactant used. Medium chain length such as alcohol can be employed as co-surfactant (Dhaval et al., 2021). Finally, has been reported in Goon's review how the ratio between oil, surfactant and co-surfactants has an essential role for determining drug release efficiency (Goon et al., 2019).

### **Co-solvent**

Hydrophilic co-solvents are used to enhance the solubilization of the drug in the lipid- based formulation, which could include ethanol, propylene glycol, polyethylene glycol 400. Thus, they facilitate water entrance into the formulation, hence this may help in dispersion (John B. Cannon, 2018). This is one of the advantages of using lipids with co-solvent. Furthermore, one of the strategies to enhance the loading dose in the lipid- based formulation uses co-solvent (Ilie, Griffin, Kolakovic, et al., 2020) and raise the solvent capacity of formulation (Patel et al., 2018b). The formulation that consists of lipid and co-solvent will prevent drug precipitation, yet the formulation without lipid, the drug will be more likely to precipitate (John B. Cannon, 2018). This supports by Koehl et al. study which reports that lipid-based formulation that contains a high percentage of co-solvent like Type IV of lipid formulation classification systems, is expressed to be a more likely drug to precipitate in the gastrointestinal tract caused by the dilution effect upon dispersion (Koehl et al., 2021). On the other hand, due to the hygroscopicity of certain co-solvent, water can be induced to migrate from the shells to content, which causes brittle capsules. In addition, Formulation compatibility should be considered during the selection of co-solvent for formulation, and this will determine the amount



of co-solvent. Propylene glycol as co-solvents can migrate into soft or hard gelatin capsule shells leading to softening (John B. Cannon, 2018), and lipophilic drugs precipitation (Dokania & Joshi, 2015).

### **Lipid formulation classification system**

In 2000 and 2006, Pouton and co-workers published papers in which they described the lipid formulation classification system (LFCS) as illustrated in Table 1. This system expresses information include both the primary composition and dispersibility/digestibility of different LBF types (Tanaka et al., 2021) (Holm, 2019) (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019). In addition, the fundamental objective of this classification system was to differentiate formulations according to their physicochemical properties plus to predict the in vivo behavior (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019). Which gives more options in lipid-based formulation to the formulator to find the suitable excipient mixture. Although, LFCS need uncountable trial-and-error experiments, thus can greatly consume time and money. More recently, there is an orientation to in silico prediction method, which in turn extremely minimized the experimental effort (Brinkmann et al., 2020). In brief, LFCS includes four types: type I formulation simply consists of just oils solution, type II formulation has a mixture of oils and water-insoluble surfactants, type III formulation is composed of oils, water-soluble surfactants and co-solvents, and latterly type IV formulation contains water-soluble surfactant and co-solvents (Vithani et al., 2019).

#### ***Type I formulation***

This type has an easy formulation of oil solutions such as mono-, di-, tri-glycerides, or mixtures of glycerides, to accomplish dispersion and to form colloidal phases required digestion. Also, the idea of using oils will breed blended micellar form in contact with the digestive fluid (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019) (Holm, 2019) (Lafontaine et al., 2016) in addition it can be used for drugs such as vitamin D analogs and retinoids which drug load completely solubilized in the oil matrix (Patel et al., 2018b). Type I is appropriate for highly lipophilic drug (high log P) (Jannin et al., 2015). In other words, digestion of oil excipients is an essential process to facilitate the process of absorption, plus convert the oils into micelles in the gastrointestinal tract. Furthermore, Type I formulations are biocompatible and safe (generally recognized as safe (GRAS)) excipients. Industrially, the first and the last choice would be type I if the solubility has been reached. Solubilization capacity does

not affect by lipid digestion following dispersion or digestion. For instance, the supersaturation phase follows with undesirable precipitation that can obtain a loss of bioavailability of drugs are not occur (Holm, 2019), yet the disadvantage of this system is being a poorly dispersible system (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019)(Jannin et al., 2015).

### ***Type II formulation***

It contains a mixture of oils and insoluble surfactants (HLB less than 12), which is indicated as a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) without water-soluble substances (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019) (Holm, 2019) (Jannin et al., 2015). The aim of adding surfactant is to raise the dispersibility, nevertheless, lipophilic surfactant to decrease the potential partition of the surfactant into the aqueous phase and ensure maintained solubilization of the drug (John B. Cannon, 2018). This could form a turbid oil-in-water emulsion upon contact with the gastrointestinal tract (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019) (Lafontaine et al., 2016) (Patel et al., 2018b) (Dokania & Joshi, 2015). Many studies show that significant differences do exist in the particle size of type II, for instance, K. Vithani et al. determine its size as being 250–2000 nm (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019), John B et al. indicate type II's size could be 100-250 nm (John B. Cannon, 2018), Carriere also reports its size more than 100 nm (Carrière, 2016), and S. Dokania and A. K Joshi express the size of type II more than 300 nm (Dokania & Joshi, 2015). In comparison with type I formulation, type II has yielded a larger surface area, resulting in a faster digestion rate wherever interacts with pancreatic lipase, which could provide a higher bioavailability. Digestion is still essential due to oil being the primary component as well as based on the selection of surfactants, which also could be a loss of solvent capacity later than digestion (Holm, 2019).

### ***Type III formulation***

Type III formulations are composed of a mixture of oils, water-insoluble surfactants and/or water-soluble surfactants (HLB more than 12), and co-solvents, additionally, referred to as self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), self-microemulsifying (SMEDDS) and self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS). This formulation has become classified to type IIIA and type IIIB, obtaining these formulations according to the difference in the percentage of the surfactants and the co-solvents in the total formulation (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019) (Holm, 2019) (Khan et al., 2016) (Carrière, 2016). In particular, type IIIB contains more percentage of surfactant

and co-solvents (water-soluble compounds) than type IIIA (Mohsin et al., 2016). Presence of surfactants, which can reduce the surface tension at the oil-water interface, induce forming small oil droplets from an initial large drop of the oil-surfactant mixture. "Diffusion and stranding", osmotic pressures imbalances, phase transformations along with changes in pH conditions can be involved as dispersion mechanisms of small lipid droplets via self-emulsification (John B. Cannon, 2018) (Carrière, 2016). The fine dispersion state of lipid droplets contained drug and increased surface area over contact to gastrointestinal fluid are contributed to enhance the drug bioavailability. It has preferred the partition of the drug of the lipid phase to the aqueous phase, including micelles besides lamellar aggregates of biliary lipids and lipolysis products. As a consequence of dynamic differences in LFCs composition, the size of droplets may not be maintained on gastrointestinal lipolysis (Carrière, 2016). In additionally, owing to the dissolution of type III formulation's hydrophilic compounds could cause a rapid loss of solvent capacity where dispersed. Moreover, providing a higher surface area for lipid digestion, taking into account the smaller droplet sizes formed. Especially in the case of using hydrophilic co-solvents in the formulations so as to increase the primary loading capacity for the drug the lipid formulation (John B. Cannon, 2018) (Lafontaine et al., 2016). Furthermore, there is a risk that the solvent capacity could be lost upon dispersion and digestion in this formulation by reason of being possible containing significant proportions of co-solvents, besides the co-solvents may migrate into the aqueous phase (Holm, 2019).

Type IIIA formulation, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDSs) could be fallen under type IIIA and could be formed of anhydrous isotropic mixtures of oil, surfactant, and drug. Once contact with gastrointestinal fluid or aqueous phase under soft or mild agitation, leading to form fine droplet of oil-in-water (o/w) emulsions with globules less than 250 nm in size. Sometimes, it has been needed to add a co-surfactant to SEDDS to facilitate emulsification or enhance the fusion of the drug in the SEDDS. Owing to the small size of the droplet can improve cell permeability along with intestinal absorption, besides impacting its bioavailability. To rephrase it, the small size of emulsion droplets, which could be formed in the gastrointestinal tract, provided a large interfacial surface area. This may be used for drug absorption and recruit lymphatic transport. As an illustration, accordance to P. Spósito and co-workers who have found that the *in vitro* dissolution rate of ravuconazole drug has been increased (%20) via SEDDSs type IIIA formulation in contrary to the free drug (%6) in 6 hours (Spósito et al., 2017). In contrast, in terms of droplet size, the author identifies SEDDS as approximately more than 200 nm in size with

milky emulsion dispersion or SMEDDS is formed in a transparent emulsion with a little bluish appearance (Holm, 2019) (Patel et al., 2018b). According to Cannon and Long, the particle size dispersion of type IIIA is coarse 100–250 nm (Cannon & Long, 2018). More recently, Sharma et al. investigated the carrying out of the quality by design allowed Type III self-emulsifying delivery system (SEDDS) of sorafenib tosylate drug (SFN) in promoting its biopharmaceutical attributes. The results have also shown a globule size of more than 200 nm as well as in vitro dissolution rate has improved approximately 8-fold over the pure powder drug. According to level A linear correlation, however, the fractions of drug dissolved (in vitro) and of drug absorbed (in vivo) of type III SEDDS have demonstrated a nonlinear relationship (Sharma et al., 2020). Previous study by Williams et al. have also demonstrated the small molecule kinase inhibitors as lipophilic salts have shown higher solubility in lipid excipients in comparison with the free base and commercial salt form. This indicates an increase in solubility led to increased drug loading of lipophilic salts in LBF(SEDDS). In vitro also provide solubilization advantages via comparison with free base. In vivo, moderate increases with less variability in absorption in preclinical animal models (Williams et al., 2018).

Type IIIB formulation contains more percentage of hydrophilic compound in the total formulation when compared to type IIIA and forms self-microemulsifying (SMEDDS) or self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS). SMEDDS and SNEDDS particle or droplet size could be engineered using different lipid, surfactant and cosolvent mixtures (Carrière, 2016) (Holm, 2019) (Tay et al., 2020) (Mishra et al., 2021). Because of the fundamental difference between them are the size and polydispersity of droplets upon dispersion into an aqueous phase. More obvious, SMEDDS possesses mean droplets of less than 250 nm with a polydispersity of more than 0.05 as well as SNEDDS exists in mean droplets of less than 100 nm with a polydispersity of more than 0.1. Nonetheless, SMEDDS and SNEDDS terms are used parallelly in the literature absence of alternative distinction of the dispersed solution (very controversial). Albeit the more common ‘Microemulsifying’ terminology is technically incorrect or inaccurate and has a propensity for using interchangeably with SNEDDS (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019). In addition, there were many sorts of research aforementioned about droplet size or particle size, it has shown there are diverse in values. In term of droplet size SMEDDS and SENDDS are consistent with the literature of Chatterjee et al., Mishra et al. and Dokania and Joshi that showed SMEDDS is transparent with 100-250 nm in droplet size and SNEDDS

with droplet size lower than 100 nm (Chatterjee et al., 2016) (Mishra et al., 2021) (Dokania & Joshi, 2015). In Kazi et al. study, comparably, the particle size of solid type IIIA formulation was exhibited lower particle size than type IIIB formulations. This could be as a result of the lipophilicity of the formulations of type IIIA, as inorganic adsorbent Neusilin quite well to produce a free-flowing powder (Kazi et al., 2017). Also, V. Jannin et al. has indicated by using three water-soluble surfactants, type IV formulations produced transparent micellar solutions with particle size below 10 nm, type IIIA formulation formulated with Labrasol ALF (water-dispersible surfactants), resulting in the turbid whitish emulsion with particle size of about 300 nm as well as Gelucire1 44/14 belong to Type IIIB has shown a transparent microemulsion with particle size about 15 nm (Jannin et al., 2015). Logically, SNEDDS term must be used for expressing the emulsion droplet size in the nanometer range. Also as highlighted by Chatterjee and colleagues, SMEDDS is not stable thermodynamically, it maybe need some energy via gastric mobility that is obtained for forming emulsification. SENDDS is termed as type IIIB and is an unstable thermodynamically yet kinetically stable system (Chatterjee et al., 2016). As maintained by Ujhelyi et al. SNEDDS and SMEDDS are basically different, taking thermodynamic stability into consideration. The essential difference between micro- and nanoemulsions is that microemulsions are in the nanometer range, spontaneously forming emulsions whereas nanoemulsions are in the nanometer range emulsions which could be formed via intense mechanical energy input (Ujhelyi et al., 2018).

Lately, there is an industry attention to SNEDDS formulations due to their advantages that involved unique drug delivery systems due to the thermodynamic stability of the nanoemulsion formed, ease preparation process, rapid onset of action, and scale-up. However, precipitation at low temperature, drug leakages, excipient-capsule shells incompatibility, and handling along with stability issues are the restrictions that can face liquid SNEDDSs when filled into a soft gelatin capsule (Alghananim et al., 2020). A combination of the benefits of liquid emulsions and solid dosage forms lead to converting the liquid form of SNEDDSs formulation to solid form by using different techniques in order to bypass previous restrictions (Chatterjee et al., 2016). Adsorbing into porous carriers is one of the techniques for preparing solid SNEDDS that has been used by Alghananim and colleagues to compare solid SNEDDS (S-SNEDDS) dissolution behavior with the commercial tablet formulation of Deferasirox drug. The study presented the *in vitro* drug release indicated that Deferasirox release (Q5%) from S-SNEDDS solidified with

Neusilin UFL2 was significantly higher ( $93.6 \pm 0.7\%$  within 5 min) compared with the commercial product ( $81.65 \pm 2.10\%$ ). Besides, there exist improvement in the solubility of the drug (Alghananim et al., 2020). Furthermore, several studies have focused on the solidification of liquid SMEDDS to solid SMEDDS (S-SMEDDS) to overcome the limitations mentioned before. Vithani et al. have been studied the solubilization performance of fenofibrate (FEN) and cinnarizine (CINN) drugs (poorly water-soluble drugs) upon digestion of S-SMEDDS. Gelucire 44/14 (GEL) or glyceryl monooleate (GMO) were used to prepare the S-SMEDDS. FEN and CINN showed greater solubility in the GMO-based S-SMEDDS formulations, despite that the rate of digestion was greater with the GEL-based systems (92-94%). Thus, the results have indicated choosing the core lipid excipients can greatly affect the solubilization of the S-SEMDDS from the post-eating state during digestion. Also, has been suggested that S-SEMDDS could considerably improve the solubilization of poorly water-soluble drugs during digestion as well as could potentially supply advantages in manufacturing and storage while preserving or properly enhancing bioavailability as compared with traditional liquid SMEDDS formulations (Vithani et al., 2018).

Tay and co-workers have used lipid formulations (all types) to enhance the absorption of lumefantrine (ionic liquid (IL)) drug and then assessed the performance of the formulations. The data was provided that type IIIB formulation is the most effective in the solubilization plus supersaturation in vitro and has the ability to resist absolutely the precipitation. In vivo, Lumefantrine docusate into the type IIIB-LCF also proved the highest plasma exposure over to 35-fold higher (Tay et al., 2020).

#### ***Type IV formulation***

Type IV comprises of a mixture water-soluble surfactants and co-solvents without oils (Kazi et al., 2017) (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019) as well as highly dispersible formulation in an aqueous medium, leading to enhance the drug release and absorption, although with the ability of a supersaturated solution as long with higher likelihood precipitation of drug in the gastrointestinal tract due to the losing of solvent capacity (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019) (Holm, 2019). That means has completely composed of surfactants to obtain fine micellar solutions (Khan et al., 2016).

In comparison between lipid formulation classification systems, each system has advantages and drawbacks as shown in Table 1. New drug discovery compounds mostly do not solubilize fully in pure oils, mainly in long-

chain glycerides. Type I has the ability to achieve high drug loading in a few cases in Type II is relatively complicated. On the other side, solubilization of these compounds is likely to be well in polar excipients that are parts of type IV and III formulations. They are dispersed easily in an aqueous milieu, induce to great supersaturation level, as follows the main cause for the considerable bioavailability enhancement. Hence, these properties encouraged for frequently using type IV and III formulations than the other formulation in preclinical study (Gao et al., 2017). However, type IV and type III formulations tend to lose their ability of solubilization on dispersion as a consequence of the partitioning of the components in the aqueous medium. This can occur once hydrophilic co-solvents are applied to increase the drug loading capacity in the formulations (Cannon & Long, 2018) (Suys et al., 2018)(Khan et al., 2016). In addition, this is consistent with what mentioned previously, type IV and type IIIB formulations are more exposed to the risk of drug precipitation (Koehl et al., 2021)(Suys et al., 2021). Resulting in the surfactant with a high HLB value and co-solvents diffusing away from the emulsion droplet (Cannon & Long, 2018) (Dokania & Joshi, 2015). Over and above, intestinal lipases may be able to digest the surfactants of the formulation, leading to losing their ability of solubilization, followed by drug precipitation (Cannon & Long, 2018). In other words, drug loading along with drug solubility in various lipid excipients of the formulation, as well as the type of the formulation, play a significant role in drug precipitation. By way of illustration, the drug loading of type II formulation is 80% of its solubility in the formulation, which may be less probably to form a precipitate upon digestion, while a saturation level of type IIIB formulation is 80%, so would be more possible to form a precipitate (Khan et al., 2016). Type IV formulation is also really fast precipitation through the first 5 minutes of formulation dispersion owing to its drug load of 85%. Whenever the drug load was reduced to 40%, the formulation has been able to preserve the drug in a supersaturated state for 30 minutes over digestion, before the following precipitation over the latter 30 minutes of digestion (Suys et al., 2018). Whereas type I formulation is poorly dispersible in compression with the other formulation but is the lowest drug perception (Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019).

For formulations that rely mainly on easy digest lipid (type I, II, and IIIA). It is recommended to conduct trails that account for digestion of the medium as a way of releasing medication. This is probably true for both states (fasted and fed). In the fasted state, a large amount of lipases are present in gastric and duodenal fluids. For formulations that depend partially on lipolysis of the medium for release, furthermore, the absorption mechanism needs to

take into consideration. Drugs from formulation must be released and appeared in solution (micellar phase) in intestinal and ready for absorption. For lipid formulations, this pattern may need to be taken into consideration. It has been explained that, based on drug load, influx directly from coarse lipid droplets or particles, intermediate lipolysis products, across the gut membrane may demonstrate a significant alternative way of getting drugs absorbed from lipid formulation. These types of formulation have two pathways that must be considered: first pathway, drug release from the dosage form and be available to be taken across the mucosa (also can be called classic pathway). The second pathway, lipid formulation via partitioning into the membrane and could have occurred immediately from intermediate products of lipolysis (also can be called specific pathway).

For formulations, that consist of surfactants like type IIIb and IV formulation, digestion would be unlikely the primary factor in defining the presence of the drug for absorption. Indeed, excipients dispersion and dissolution in gastrointestinal fluids may change drugs solubility from soluble in formulation to soluble in gastrointestinal milieu, and in the level of supersaturation medication maybe precipitate. If the surfactants are liable to decomposition by digestive enzymes like it has displayed be the case for Cremophor EL (polyoxyl 35 castor oil), Labrasol (PEG-8 caprylocaproyl macrogolglycerides), and Gelucie 44/14 (PEG-32 lauroyl macrogolglycerides). Digestion besides dispersion may be able to affect gastrointestinal fluid to retain the drug in solution and for this reason, needs to be considered to evaluate the chance of precipitation. Basically, holding the drug in solution for long enough to enable absorption to take place, the fraction absorbed will have a desirable effect. This is really the purpose of the formulation of the drug in the lipid-based formulation. The time period needed for absorption also is a factor, here like this the finer permeability of gut mucosa for the drug, the less time will need for the drug to stay in solution to be absorbed (Kilic et al., 2019).



**Table 1. Lipid formulation classification system with the Characteristics, and advantages and disadvantages, according to (Holm, 2019)(Vithani K, Jannin V, Pouton C, 2019).**

Type	Materials	Characteristics	Advantages	Disadvantages
I	- Oils (100%)	- Pure oil no dispersing - Predominated digestion	- Simple solution - Excellent compatible with capsule - Increase on Solvent capacity upon digestion	- Poor solvent capacity if not drug is highly lipophilic - No effect on Solvent capacity upon dispersion
II	- Oils (40-80%) - Water-insoluble surfactants (20–60%)	- SEDDS without water-soluble substances - Moderate dispersion - Tend to be digestible	- No effect on Solvent capacity upon dispersion	- Turbid O/W emulsion - Intermediate solvent capacity - Likely loss Solvent capacity upon digestion
IIIA	- Oils (40–80%) - Water-soluble and/or water-insoluble surfactants (20–40%) - Hydrophilic co-solvents (0–40%)	- SEDDS/SMEDDS with water-soluble substances - Rapid dispersion - Probably digestible	- Forms a clear or almost clear solution upon dispersion - Absorption may occur without digestion - Above Intermediate solvent capacity	- Likely loss intermediate to lose solvent capacity upon dispersion and digestion
IIIB	- Oils (20%) - Water-soluble and/or water-insoluble surfactants (20–50%) - Hydrophilic co-solvents (20–50%)	- SMEDDS/SNEDDS with water-soluble substances (low oils) - Rapid dispersion - Poorly digestible	- Forms a clear and transparent solution upon dispersion - Absorption may occurs without digestion - High solvent capacity	- Likely lose solvent capacity upon dispersion and digestion
IV	- Water-soluble and (0–20%)/or water-insoluble surfactants (30–80%) - Hydrophilic co-solvents (%50–0)	- Oil-free formulation - Rapid dispersion (forms a micellar solution) - Not digestible	- High solvent capacity - No effect on Solvent capacity upon digestion	- Likely lose solvent capacity upon dispersion

### **In vitro tests**

#### ***In vitro Release tests***

In modern pharmaceutical filed, dissolution test is designed to define clinical performance and not only a quality control test(Swarnakar et al., 2019)(Pestieau et al., 2016). It is cost effective manner and time-saving tool for bioavailability prediction of drug by means of in vitro and in vivo correlation (IVVC). This correlation can be accomplished through understanding of physio-chemical properties of drug, formulation. The aim of the test to observe and study the dispersibility of formulation onto hydration, the rate of dissolution, and to reveal precipitation of drug with time(Swarnakar et al.,

2019). However, precipitation test is dissimilar dissolution test due to perform under non-sink conditions (Nazlı et al., 2021). Standard compendial dissolution testing is suggested to provide sink conditions for the time of dissolution testing to show amount of drug available for absorption in solution form within the recommended time. Moreover, suitable equipment and dissolution parameters selections have great effect on result (Swarnakar et al., 2019) (Pestieau et al., 2016).

After Oral administration, the performance of drug and its lipid-based can be predicted in case of the limiting factor to absorption can model in-vitro by precisely simulating the in-vivo conditions as composition, volume, and hydrodynamics of the contents in the GIT lumen. It is also well known that the enzymes in the intestinal fluid are impacted by the intestine contents and that may influence the bioavailability of lipophilic drugs and its formulations. However, pharmacopeias were not mentioned any recommendations of biorelevant media for drug development, characterization and quality control testing using simulated small intestinal biorelevant media become essential tool to understand and predictable stability, solubility, and dissolution of drug in the in-vivo. Although Water is preferred medium, it has low buffer capacity; alternatively, a diluted HCl/NaCl solution or a diluted acetate buffer with a final pH of around 5 can use for primary feasibility studies. The USP Pharmacopoeia recommends test of dissolution in medium with different pH (1.2, 4.5, and 6.8) to know the formulation properties (Swarnakar et al., 2019). For instance, A study has applied a dissolution test with 500 ml MilliQ water with pH 1.2 and 6.8 to simulate stomach and intestinal media respectively, besides comparing in vitro performance of hard gelatin capsule filled with SNEDDS and the commercial tablet Cordanum (Talinolol). The results have found the developed SNEDDS provided a significantly higher release rate of Talinolol (more than 97% in 2.0 hours) compared to commercial product Cordanum and pure powder (Kazi et al., 2019). In addition, another study has used different dissolution medium included deionized water, 0.75% SLS in water, 0.1 N HCl, phosphate buffer saline (PBS) having pH 6.8 and 7.4 to investigate the appropriate simulated fluid for absorption of canagliflozin (pure drug powder, marketed tablets and SMEDDS). SMEDDS has shown enhancement in in vitro dissolution rate, but has attributed to pH-dependent solubility of canagliflozin in acidic, neutral and basic mediums (Singh et al., 2018). Ameduzzafar and co-workers studied in vitro drug release of dapagliflozin in SNEDDS, S-SNEDDS and compared they with pure powder drug. SNEDDS was determined by a dialysis bag with a simulated gastric fluid (SGF) medium. S-SNEDDS was loaded into hard gelatin capsules then, were

placed in a dissolution apparatus (USP II) containing 500 mL of SGF with 0.1 N HCl being the dissolution medium. Their analysis found that the release of dapagliflozin from SNEDDS and S-SNEDDS is better than the pure drug, yet S-SENDDS is the greatest (Ameeduzzafar et al., 2019).

The small intestine is a preferable absorption site of the dissolute poorly soluble and weakly acidic drug. Hence, two types of bio-relevant media, fasted state simulated intestinal fluid (FaSSIF) and fed state simulated intestinal fluid (FeSSIF), were suggested for BCS class I and class II drug. In-vitro release data in FaSSIF and FeSSIF were fully correlated with oral bioavailability data of several poorly soluble drugs. Later, the second-generation biorelevant media were proposed in order to precisely simulate the digested composition of the meal which promotes the solubility of lipophilic drugs. Hence, it is suitable to use the second-generation biorelevant media for dissolution and stability testing of the lipid-based formulation (Swarnakar et al., 2019). Yet, drug release evaluation from LBFs should consider lipid digestion (Alvebratt et al., 2020).

### ***In vitro dispersion tests***

A dispersion test is a simple test without adding enzymes that can be considered as simple in vitro models, it simulates the LBF preprocessing taking place through gastric mechanical digestion in vivo. The dynamic dispersion could be applied by using USP type II a standard dissolution apparatus which could demonstrate the simplest model of simulating the gastrointestinal solubilization and mechanical digestion processes (Huang et al., 2021)(Berthelsen et al., 2019). To conduct the dilution process next oral administration, 200-250 mL of simulated gastric or intestinal media is used for the test performance as well as to simulate the physiological blinding, the dispersion media is stirred. Then, samples can be taken during the study, at that time filtered and analyzed to measure the amount of drug in solution. Dispersion test results have been used to evaluate the probability of drug precipitation on mixing plus dilution in the fluid of gastrointestinal without taking into consideration the effects of enzymatic digestion. In certain circumstances, this simple dispersion test provided IVIVCs, which was impossible employing the intestinal pH-stat lipolysis model. Nonetheless, the dispersion test did not in any way leads to an IVIVC. Owing to contradictory results relating to obtaining IVIVCs, the dispersion test can not be considered as a suitable test to evaluate the performance of in vivo LBF (Berthelsen et al., 2019). Furthermore, this test ignores potential in vivo precipitation of dispersed

drugs, attributable to the lipolysis of formulations in the gastrointestinal tract, resulting in variable results also referring to an IVIVC (Huang et al., 2021). For development a successful SEDDS, excipients selections can affect crucially the type of emulsion, dispersibility and stability thereafter dispersion (Vasconcelos et al., 2018). For instance, using ionic liquid excipients are enabling formulations of various polarity and dispersion features (Kuentz, 2019). LBFs are desirable for them formulation and dispersion behavior due to in several cases may result in enhancement in the oral bioavailability of low solubility drugs (Vithani et al., 2017). The great limitation followed by a supersaturation system (achieved on solubility) is drug precipitation upon dispersion in the gastrointestinal tract. Drug precipitation on an aqueous solution leads to reduce the dose amount, which in turn lowers the driving force for systemic absorption. Thus, really necessary the evaluation of the risk of precipitation from supersaturation for a lipid-based self- nanoemulsifying formulation in order to maintain the dosage form robust. In order to analyze the duration time of retaining the curcumin (CUR) concentration in the solution whether quick precipitation is probably to occur for bioactive self-nanoemulsifying drug delivery systems (Bio-SNEDDSs) and SNEDDS formulation. Besides, *in vitro* dispersion tests were implemented as well as compared with pure powder of CUR. Kazi et al. dissolved CUR in the Bio-SNEDDS and SNEDDS at an 80% saturation degree according to them equilibrium solubility data. The data showed the FaSSGF medium Bio-SNEDDS was capable of maintaining approximately 80% CUR in solution up till 4 hours, then precipitated continuously up till 24 hours. Otherwise, in FeSSIF medium Bio-SNEDDS hold higher than 90% CUR in solution up till 4 hours without providing more precipitations up till 24 hours. Also, the data demonstrated FeSSIF media indicate that CUR was supersaturated in the existence of small intestinal secretions like the bile salt or phospholipid solution, which was not present in the stomach. In spite of SNEDDS formulation rich with a surfactant, was incapable to maintain CUR in the same behavior. The pure CUR, in contrast, was precipitated almost rapidly, yet 10% still solubilized in FeSSIF medium (Kazi et al., 2020). In another study, Aloisio et al. have developed SMEDDS formulations of trans-resveratrol in different lipids like cod liver oil and a long chain lipid to improve the solubility, dissolution rate and bioavailability. They used a gastric medium (250 ml of 0.01 N HCl (pH 2)) in USP apparatus II as a dissolution medium. In this study, the main purpose of the dispersion test was to determine if the formulations are able to form microemulsion upon dilution with hydrous media. The formulation had a globule size of less than 450 nm

and showed rapidly dispersed without any precipitation in hydrous media (Aloisio et al., 2021).

### ***In vitro digestion tests***

Simulation physiological and physicochemical conditions and events, which occurring in human gastrointestinal tract after oral administration of lipid based formulation. Digestion processes must be simulated such as rational pH and enzymatic conditions, transit times, and mixing. Moreover, in purpose of simulate accurately human digestion, the immune system, resident microbiota, feedback mechanisms and specific hormonal controls must be regarded. Additionally, simulation of the absorption mechanism in the small intestine, lymphatic transport, plus hepatic metabolism probably would have to be simulated to guarantee prediction without error of the in vivo behavior of LBFs. Regrettably, simulation of all these complicated processes is very difficult, time-consuming, and expensive to apply technically. Consequently, based on the assumption, the simple digestion model has the ability to hold the relevant effects of human gastrointestinal digestion with respect to the oral performance of LBFs, a number of uncomplicated in vitro digestion models have been improved. Table 2 demonstrates an overview of various digestion models according to their physiological effects that also differ in the level of complexity, a number of compartments, besides in which ingredients of the human digestion they have been simulated. For instance, the most common in vitro digestion models are the pH-stat lipolysis model, the dynamic gastric model (DGM), the TNO gastrointestinal model (TIM-1), and the high-throughput lipolysis model (HTP)(Berthelsen et al., 2019)(Huang et al., 2021).

In spite of the most widespread method to evaluate in vitro digestion of LBFs is pH- stat lipolysis method, it does not provide an intestinal absorption sink, which might lead to a weak prediction of in vivo performance and an overvaluation of drug precipitation (Keemink et al., 2019) (O'Dwyer et al., 2020) (Kuentz, 2019) (Møller et al., 2021) (Tanaka et al., 2020). Furthermore, the majority of the mentioned lipolysis methods are attempting to mimic intestinal conditions, leading to inattention any either supersaturation or precipitation of ionizable drugs as well as they transition from the gastric environment (acidic) to the intestine environment (the more neutral conditions) (O'Dwyer et al., 2020). As highlighted by Klitgaard et al., numerous authors have reported that the explanation of lack of in vivo and in vitro correlations could be the usual absence of the absorptive step, in comparison to in vitro lipolysis data with plasma concentration-time profiles. Since the in vitro

lipolysis model Intestinal is a closed system, probably not lead to express the dynamic fundamental interaction between drug solubilization, dissolution, precipitation, and permeation with a permanent absorptive sink attend in the gastrointestinal tract (Klitgaard et al., 2021). O'Dwyer et al. have developed a modern lipolysis method two-stage biphasic lipolysis, which integrates a two-stage gastric-to-intestinal transition plus an absorptive chamber. Nilotinib, fenofibrate, and danazol were used as model drugs besides as they have been studied in different four research plus in vivo bioavailability results have been illustrated previously. In comparison between modern biphasic lipolysis and pH-stat lipolysis methods, the biphasic lipolysis method could provide an enhancement in the prediction of in vivo performance and eliminate time and resource-consuming sample analysis. However, The pH-stat lipolysis method was highly developed via incorporating a pH shift to simulate gastrointestinal transition, which leads to an improvement in the prediction of weak bases drugs like nilotinib LBFs (O'Dwyer et al., 2020). Keemink et al. were to develop in vitro method that permits simultaneous digestion plus absorption to take place. As well Caco-2 monolayers were used as absorptive membrane due to counting as a predictive device for the intestinal absorption of selected drugs and used immobilized lipase as digested material (Keemink et al., 2019), as the pancreatic juice has been evidenced to be incompatible with Caco-2 cells (Keemink et al., 2019) (Keemink & Bergström, 2018). Alskär et al. have also used in vitro a lipolysis-permeation device, two chambers separated by a Caco-2 cell monolayer, to evaluate various lipid-based formulations (Alskär et al., 2019). Lately, for the purpose of developing in vitro lipolysis-permeation model, the author investigated the efficacy of substituting the cell monolayer with an artificial (cell-free) lipid membrane (Lecithin-based membranes (LiDo) with PVDF filter support) (Hedge & Bergström, 2020). With the same objective, Author designed and evaluate in vitro lipolysis-permeation method to estimate the oral performance of poorly water soluble drugs in SNEDDSs, include in vitro lipolysis integrated with permeation via using a PermeaPad® barrier in Franz diffusion cells along with PBSBSA (phosphate-buffered saline (pH 7.4) with 4% (w/v) BSA) in the acceptor compartment. Each sample had lipolysis products of the lipid-based formulation as well as the permeation marker (calcein) which was inserted into the simulated intestinal milieu (Klitgaard et al., 2021). Recently, Alvebratt and coworkers performed experimental investigations on in vitro model to predict the performance of LBFs by taking into consideration dissolution, digestion and permeation. Also, in order to provide fast and uninterrupted in situ determinations of drug dissolution from different formulations and their permeation through a Caco-2 cell monolayer,

the  $\mu$ Flux system in the  $\mu$ Diss Profiler was used. Felodipine with logP 4.8 was chosen as a model compound in this research. However, a poor correlation has been indicated between concentrations in the donor compartment and permeation to the receiver compartment. This accentuates the significance of *in vitro* techniques to evaluate simultaneously the dissolution, digestion and permeation (Alvebratt et al., 2020), as shown in Table 3 a summary of the modern *in vitro* digestion models.

### ***In vivo test***

In 1997, Guidelines with regards to the construction of *In vitro* and *in vivo* correlations (IVIVCs) were published via the FDA for enhancement of oral extended-release formulations. IVIVC is defined as a mathematical model connecting *in vitro* properties or data and an *in vivo* response of a formulation. Moreover, IVIVCs are robust tools for optimization the formulation and dosage form, setting dissolution limits plus decreasing bioequivalence studies (Huang et al., 2021). Karavasili and coworkers studied the solubilization capacity of SNEDDS formulations using biorefinery wastes, such as rice bran oil with surfactant type (Kolliphor RH40 and EL) plus drug modal (fenofibrate). The formulation was evaluated *in vitro* (the static digestion model), further a consecutive *ex vivo* (the non-everted gut sac model). Then, the combination data of *in vitro* and *ex vivo* is compared with *in vivo* data of various SNEDDS formulation in rats. The study indicated that the combination of rice bran oil and Kolliphor EL improves the bioavailability of fenofibrate drug in rats and showed close agreement with *ex vivo* data (Karavasili et al., 2020). Another study by Klitgaard et al. compared a two-step gastrointestinal digestion model to the most frequently used one- step intestinal digestion model besides evaluating both models regarding their ability to predict the oral performance of LBFs. The LBFs were also assessed *in vivo* study in beagle dogs, and *in vitro* studies were performed to ascertain a potential IVIV relation. The two-step gastrointestinal *in vitro* digestion model provided a correct rank order to the behavior of the formulation, can be related to *in vivo* study as well as may be considered as a promising tool to predict the *in vivo* behavior of LBFs (Klitgaard et al., 2020). The prediction of the fate and/or the behavior of the lipid-based formulations *in vivo* performance can this be possible with the gathering of particle size, biorelevant dissolution and lipolysis testing (Swarnakar et al., 2019).

**Table 2 demonstrates an overview of various digestion models according to their physiological effects, as reported in a review by (Berthelsen et al., 2019).**

	DGM	TIM-1	HTP	pH-stat lipolysis model		
				Intestinal	Gastro-intestinal	
				Immediate fer	trans-Continuous transfer by pump	
Gastric conditions						
pH <sup>a</sup>	+	+	-	-	+	+
Enzymatic condition <sup>b</sup>	+	+	-	-	+	+
Transit time	+	+	-	-	+	+
Gastric emptying	+	+	-	-	-	+
Mechanical digestion	+	+	-	-	-	-
Intestinal conditions						
pH <sup>a</sup>	-	+	+	+	+	+
Enzymatic condition	-	+	+	+	+	+
Mechanical digestion	-	+	-	-	-	-
Absorption	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Constant or pre-programmed, <sup>b</sup> Non-human gastric lipase

**Table 3 Summary of the modern in vitro digestion models.**

In vitro digestion model	Study purpose	References
Novel Biphasic Lipolysis	Developing a modern lipolysis method two-stage biphasic lipolysis, which integrates a two-stage gastric-to-intestinal transition plus an absorptive chamber	(O'Dwyer et al., 2020)
Dissolution, digestion and permeation model	The $\mu$ Flux system inside the $\mu$ Diss Profiler was used to provide an immediate plus continuous in situ findings of compound dissolution of different formulations along with their permeation over a Caco-2 cell monolayer.	(Alvebratt et al., 2020)
Lipolysis-Permeation model	Developing in vitro model that permits simultaneous digestion plus absorption to take place.	(Keemink et al., 2019)
Lipolysis-Permeation model	Examining the intestinal drug solubilization effect and the resulting effect on absorption.	(Alskär et al., 2019)
Lipolysis-Permeation model	Evaluating the performance of artificial membranes in in vitro lipolysis-permeation.	(Hedge & Bergström, 2020)
Lipolysis-Permeation model.	Designing and evaluating an in vitro lipolysis-permeation model using the PermeaPad® barrier to assess SNEDDS.	(Klitgaard et al., 2021)



## References

- Alghananim, A., Özalp, Y., Mesut, B., Serakinci, N., Özsoy, Y., & Güngör, S. (2020). A solid ultra fine self-nanoemulsifying drug delivery system (S-snedds) of deferasirox for improved solubility: Optimization, characterization, and in vitro cytotoxicity studies. *Pharmaceuticals*, *13*(8), 1–25. <https://doi.org/10.3390/ph13080162>
- Aloisio, C., Shah, A. V., Longhi, M., & Serajuddin, A. T. M. (2021). Development of self-microemulsifying lipid-based formulations of trans-resveratrol by systematically constructing lipid-surfactant-water phase diagrams using long- chain lipids. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *47*(6), 897–907. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1934866>
- Alshamsan, A., Kazi, M., Badran, M. M., & Alanazi, F. K. (2018). Role of alternative lipid excipients in the design of self-nanoemulsifying formulations for fenofibrate: Characterization, in vitro dispersion, digestion and ex vivo gut permeation studies. *Frontiers in Pharmacology*, *9*(NOV), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01219>
- Alskär, L. C., Parrow, A., Keemink, J., Johansson, P., Abrahamsson, B., & Bergström, C. A. S. (2019). Effect of lipids on absorption of carvedilol in dogs: Is coadministration of lipids as efficient as a lipid-based formulation? *Journal of Controlled Release*, *304*, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.04.038>
- Alvebratt, C., Keemink, J., Edueng, K., Cheung, O., Strømme, M., & Bergström, C. A. S. (2020). An in vitro dissolution–digestion–permeation assay for the study of advanced drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *149*(October 2019), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.01.010>
- Ameeduzzafar, El-Bagory, I., Alruwaili, N. K., Elkomy, M. H., Ahmad, J., Afzal, M., Ahmad, N., Elmowafy, M., Alharbi, K. S., & Md Shoaib Alam. (2019). Development of novel dapagliflozin loaded solid self-nanoemulsifying oral delivery system: Physicochemical characterization and in vivo antidiabetic activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *54*, 101279. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101279>
- Berthelsen, R., Klitgaard, M., Rades, T., & Müllertz, A. (2019). In vitro digestion models to evaluate lipid based drug delivery systems; present status and current trends. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *142*, 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.06.010>
- Brinkmann, J., Exner, L., Luebbert, C., & Sadowski, G. (2020). In-Silico Screening of Lipid-Based Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Research*, *37*(12). <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02955-0>
- Cannon, J., & Long, M. (2018). Emulsions, Microemulsions, and Lipid-Based Drug Delivery Systems for Drug Solubilization and Delivery—Part II. In *Water- Insoluble Drug Formulation, Third Edition* (3rd Editio, pp. 247–282). <https://doi.org/10.1201/9781420009552.ch11>

- Carrière, F. (2016). Impact of gastrointestinal lipolysis on oral lipid-based formulations and bioavailability of lipophilic drugs. *Biochimie*, 125, 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.11.016>
- Chatterjee, B., Hamed Almurisi, S., Ahmed Mahdi Dukhan, A., Mandal, U. K., & Sengupta, P. (2016). Controversies with self-emulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view. *Drug Delivery*, 23(9), 3639–3652. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1214990>
- Chavda, V. P., & Shah, D. (2017). Self-emulsifying delivery systems: One step ahead in improving solubility of poorly soluble drugs. In *Nanostructures for Cancer Therapy*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46144-3.00025-8>
- Chu, Y., Qin, C., Feng, W., Sheriston, C., Jane Khor, Y., Medrano-Padial, C., Watson, B. E., Chan, T., Ling, B., Stocks, M. J., Fischer, P. M., & Gershkovich, P. (2021). Oral administration of tipranavir with long-chain triglyceride results in moderate intestinal lymph targeting but no efficient delivery to HIV-1 reservoir in mesenteric lymph nodes. *International Journal of Pharmaceutics*, 602 (March). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120621>
- Das, S., Lee, S. H., Chia, V. D., Chow, P. S., Macbeath, C., Liu, Y., & Shlieout, G. (2020). Development of microemulsion based topical ivermectin formulations: Pre-formulation and formulation studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 189(October 2019), 110823. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110823>
- Dhaval, M., Vaghela, P., Patel, K., Sojitra, K., Patel, M., Patel, S., Dudhat, K., Shah, S., Manek, R., & Parmar, R. (2021). Lipid-based emulsion drug delivery systems — a comprehensive review. *Drug Delivery and Translational Research*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01071-9>
- Dokania, S., & Joshi, A. K. (2015). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)-challenges and road ahead. *Drug Delivery*, 22(6), 675–690. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>
- Gao, Y., Gesenberg, C., & Zheng, W. (2017). Oral Formulations for preclinical studies: Principle, design, and development considerations. In *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition* (Issue 3, pp. 455–495). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00017-0>
- Ghadi, R., & Dand, N. (2017). *BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.014>
- Goon, D. E., Abdul Kadir, S. H. S., Latip, N. A., Rahim, S. A., & Mazlan, M. (2019). Palm oil in lipid-based formulations and drug delivery systems. *Biomolecules*, 9(2), 1–19. <https://doi.org/10.3390/biom9020064>
- Hedge, O. J., & Bergström, C. A. S. (2020). Suitability of Artificial Membranes in Lipolysis-Permeation Assays of Oral Lipid-Based Formulations. *Pharmaceutical Research*, 37(6). <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02833-9>

- Holm, R. (2019). Bridging the gaps between academic research and industrial product developments of lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.009>
- Huang, Y., Yu, Q., Chen, Z., Wu, W., Zhu, Q., & Lu, Y. (2021). In vitro and in vivo correlation for lipid-based formulations: Current status and future perspectives. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2469–2487. <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2021.03.025>
- Ilie, A. R., Griffin, B. T., Kolakovic, R., Vertzoni, M., Kuentz, M., & Holm, R. (2020). Supersaturated lipid-based drug delivery systems—exploring impact of lipid composition type and drug properties on supersaturability and physical stability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(3), 356–364. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1721526>
- Ilie, A. R., Griffin, B. T., Vertzoni, M., Kuentz, M., Cuyckens, F., Wuyts, K., Kolakovic, R., & Holm, R. (2020). Toward simplified oral lipid-based drug delivery using mono-/di-glycerides as single component excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(12), 2051–2060. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1843475>
- Jannin, V., Chevrier, S., Michenaud, M., Dumont, C., Belotti, S., Chavant, Y., & Demarne, F. (2015). Development of self emulsifying lipid formulations of BCS class II drugs with low to medium lipophilicity. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(1), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.009>
- John B. Cannon, M. A. L. (2018). Emulsions, microemulsions, and lipid-based drug delivery systems for drug solubilization and delivery—Part II: Oral applications. In *Water-Insoluble Drug Formulation* (pp. 247–282). <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781315120492-11/emulsions-microemulsions-lipid-based-drug-delivery-systems-drug-solubilization-delivery-part-ii-oral-applications-john-cannon-michelle-long>
- Karavasili, C., Andreadis, I. I., Tsantarliotou, M. P., Taitzoglou, I. A., Chatzopoulou, P., Katsantonis, D., Zacharis, C. K., Markopoulou, C., & Fatouros, D. G. (2020). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) Containing Rice Bran Oil for Enhanced Fenofibrate Oral Delivery: In Vitro Digestion, Ex Vivo Permeability, and In Vivo Bioavailability Studies. *AAPS PharmSciTech*, 21(6). <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01765-2>
- Katev, V., Tsihranska-Gyoreva, S., Vinarov, Z., & Tcholakova, S. (2021). Supersaturation and solubilization upon in vitro digestion of fenofibrate type i lipid formulations: Effect of droplet size, surfactant concentration and lipid type. *Pharmaceutics*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081287>
- Kaur, A., Goindi, S., & Katara, O. P. (2016). Thermal analysis and quantitative characterization of compatibility between diflunisal and lipid excipients as raw materials for development of solid lipid nanoparticles. *Thermochemica Acta*, 643, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.09.014>

- Kazi, M., Al-Qarni, H., & Alanazi, F. K. (2017). Development of oral solid self- emulsifying lipid formulations of risperidone with improved in vitro dissolution and digestion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114(February), 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.01.015>
- Kazi, M., Al-Swairi, M., Ahmad, A., Raish, M., Alanazi, F. K., Badran, M. M., Khan, A. A., Alanazi, A. M., & Hussain, M. D. (2019). Evaluation of self- nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for poorly water-soluble talinolol: Preparation, in vitro and in vivo Assessment. *Frontiers in Pharmacology*, 10(MAY), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00459>
- Kazi, M., Nasr, F. A., Noman, O., Alharbi, A., Alqahtani, M. S., & Alanazi, F. K. (2020). Development, characterization optimization, and assessment of curcumin-loaded bioactive self-nanoemulsifying formulations and their inhibitory effects on human breast cancer MCF-7 cells. *Pharmaceutics*, 12(11), 1–19. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111107>
- Keemink, J., & Bergström, C. A. S. (2018). Caco-2 Cell Conditions Enabling Studies of Drug Absorption from Digestible Lipid-Based Formulations. *Pharmaceutical Research*, 35(4). <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2327-8>
- Keemink, J., Mårtensson, E., & Bergström, C. A. S. (2019). Lipolysis-Permeation Setup for Simultaneous Study of Digestion and Absorption in Vitro. *Molecular Pharmaceutics*, 16(3), 921–930. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00811>
- Khan, J., Rades, T., & Boyd, B. (2016). The Precipitation Behavior of Poorly Water- Soluble Drugs with an Emphasis on the Digestion of Lipid Based Formulations. *Pharmaceutical Research*, 33(3), 548–562. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1829-5>
- Kilic, M., Avzoti, A., Dressman, J., & Reppas, C. (2019). Lipid-Based Oral Formulations. In *In Vitro Drug Release Testing of Special Dosage Forms* (pp. 1– 25). <https://doi.org/10.1002/9781118675748.ch1>
- Klitgaard, M., Beilles, S., Sassene, P. J., Berthelsen, R., & Müllertz, A. (2020). Adding a Gastric Step to the Intestinal in Vitro Digestion Model Improves the Prediction of Pharmacokinetic Data in Beagle Dogs of Two Lipid-Based Drug Delivery Systems. *Molecular Pharmaceutics*, 17(9), 3214–3222. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00307>
- Klitgaard, M., Müllertz, A., & Berthelsen, R. (2021). Estimating the oral absorption from self-nanoemulsifying drug delivery systems using an in vitro lipolysis- permeation method. *Pharmaceutics*, 13(4), 1–14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040489>
- Koehl, N. J., Henze, L. J., Bennett-Lenane, H., Faisal, W., Price, D. J., Holm, R., Kuentz, M., & Griffin, B. T. (2021). In Silico, in Vitro, and in Vivo Evaluation of Precipitation Inhibitors in Supersaturated Lipid-Based Formulations of Venetoclax. *Molecular Pharmaceutics*, 18(6), 2174–2188. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00645>
- Kuentz, M. (2019). Drug supersaturation during formulation digestion, including real- time analytical approaches. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.11.003>

- Lafontaine, J., Gao, P., & Iii, R. O. W. (2016). Lipid-Based Formulations. In *In Formulating Poorly Water Soluble Drugs* (pp. 295–327). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-42609-9>
- McEvoy, C. L., Trevaskis, N. L., Feeney, O. M., Edwards, G. A., Perlman, M. E., Ambler, C. M., & Porter, C. J. H. (2017). Correlating in Vitro Solubilization and Supersaturation Profiles with in Vivo Exposure for Lipid Based Formulations of the CETP Inhibitor CP-532,623. *Molecular Pharmaceutics*, *14*(12), 4525–4538. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00660>
- Mishra, V., Nayak, P., Yadav, N., Singh, M., Tambuwala, M. M., & Aljabali, A. A. A. (2021). Orally administered self-emulsifying drug delivery system in disease management: advancement and patents. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *18*(3), 315–332. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1856073>
- Mohsin, K., Alamri, R., Ahmad, A., Raish, M., Alanazi, F. K., & Hussain, M. D. (2016). Development of self-nanoemulsifying drug delivery systems for the enhancement of solubility and oral bioavailability of fenofibrate, A poorly water- soluble drug. *International Journal of Nanomedicine*, *11*, 2829–2838. <https://doi.org/10.2147/IJN.S104187>
- Møller, A., Schultz, H. B., Meola, T. R., Müllertz, A., & Prestidge, C. A. (2021). The Influence of Solidification on the in vitro Solubilisation of Blonanserin Loaded Supersaturated Lipid-Based Oral Formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *157*, 105640. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105640>
- Nakama, Y. (2017). Surfactants. In *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications* (pp. 231–244). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802005-0.00015-X>
- Nazli, H., Mesut, B., & Özsoy, Y. (2021). *In Vitro Evaluation of a Solid Supersaturated Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Super-SNEDDS) of Aprepitant for Enhanced Solubility*. 1–25.
- O'Dwyer, P. J., Box, K. J., Koehl, N. J., Bennett-Lenane, H., Reppas, C., Holm, R., Kuentz, M., & Griffin, B. T. (2020). Novel Biphasic Lipolysis Method to Predict in Vivo Performance of Lipid-Based Formulations. *Molecular Pharmaceutics*, *17*(9), 3342–3352. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00427>
- Patel, V., Lalani, R., Bardoliwala, D., Ghosh, S., & Misra, A. (2018a). *Lipid-Based Oral Formulation Strategies for Lipophilic Drugs*. *19*(8). <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1188-8>
- Patel, V., Lalani, R., Bardoliwala, D., Ghosh, S., & Misra, A. (2018b). *Lipid-Based Oral Formulation Strategies for Lipophilic Drugs*. *AAPS PharmSciTech*, *19*(8), 3609–3630. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1188-8>
- Pestieau, A., Krier, F., Brouwers, A., Streel, B., & Evrard, B. (2016). Selection of a discriminant and biorelevant in vitro dissolution test for the development of fenofibrate self-emulsifying lipid-based formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *92*, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.04.038>

- Rani, S., Rana, R., Saraogi, G. K., Kumar, V., & Gupta, U. (2019). Self-Emulsifying Oral Lipid Drug Delivery Systems: Advances and Challenges. *AAPS PharmSciTech*, 20(3). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1335-x>
- Sharma, T., Jain, A., Kaur, R., Saini, S., Katare, O. P., & Singh, B. (2020). *Supersaturated LFCS type III self-emulsifying delivery systems of sorafenib tosylate with improved biopharmaceutical performance: QbD-enabled development and evaluation*. 839–861.
- Silva, L. A. D., Cintra, E. R., Alonso, E. C. P., Alves, G. L., Lima, E. M., Taveira, S. F., da Cunha-Filho, M. S. S., & Marreto, R. N. (2017). Selection of excipients for the development of carvedilol loaded lipid-based drug delivery systems. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 130(3), 1593–1604. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6380-7>
- Singh, D., Tiwary, A. K., & Bedi, N. (2018). Canagliflozin loaded SMEDDS: formulation optimization for improved solubility, permeability and pharmacokinetic performance. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 49(1), 67–85. <https://doi.org/10.1007/s40005-018-0385-5>
- Spósito, P. Á., Mazzeti, A. L., Faria, C. D. O., Pound-lana, G., & Furtado, V. (2017). *Ravuconazole self-emulsifying delivery system: in vitro activity against Trypanosoma cruzi amastigotes and in vivo toxicity*. 3785–3799.
- Suys, E. J. A., Brundel, D. H. S., Chalmers, D. K., Pouton, C. W., & Porter, C. J. H. (2021). Interaction with biliary and pancreatic fluids drives supersaturation and drug absorption from lipid-based formulations of low ( saquinavir ) and high ( fenofibrate ) permeability poorly soluble drugs. *Journal of Controlled Release*, 331(January), 45–61. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.01.007>
- Suys, E. J. A., Chalmers, D. K., Pouton, C. W., & Porter, C. J. H. (2018). *Polymeric Precipitation Inhibitors Promote Fenofibrate Supersaturation and Enhance Drug Absorption from a Type IV Lipid-Based Formulation*. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00206>
- Swarnakar, N. K., Venkatesan, N., & Betageri, G. (2019). *Critical In Vitro Characterization Methods of Lipid-Based Formulations for Oral Delivery: a Comprehensive Review*. 1–11. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1239-1>
- Tanaka, Y., Doi, H., Katano, T., & Kasaoka, S. (2021). Effects of Lipid Digestion and Drug Permeation/Re-Dissolution on Absorption of Orally Administered Ritonavir as Different Lipid-Based Formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 157(September 2020), 105604. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105604>
- Tanaka, Y., Tay, E., Nguyen, T. H., & Porter, C. J. H. (2020). Quantifying In Vivo Luminal Drug Solubilization -Supersaturation-Precipitation Profiles to Explain the Performance of Lipid Based Formulations. *Pharmaceutical Research*, 37(3). <https://doi.org/10.1007/s11095-020-2762-9>
- Tay, E., Nguyen, T. H., Ford, L., Williams, H. D., Benameur, H., Scammells, P. J., & Porter, C. J. H. (2020). Ionic liquid forms of the antimalarial lumefantrine in combination with LFCS type IIIB lipid-based formulations preferentially increase lipid solubility, in vitro solubilization behavior and in vivo exposure. *Pharmaceutics*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010017>

- Teixeira, F. V., Alves, G. L., Ferreira, M. H., Taveira, S. F., da Cunha Filho, M. S. S., & Marreto, R. N. (2018). Preformulation studies to guide the development of raloxifene lipid-based delivery systems. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 132(1), 365–371. <https://doi.org/10.1007/s10973-018-6964-x>
- Ujhelyi, Z., Vecsernyés, M., Fehér, P., Kósa, D., Arany, P., Nemes, D., Sinka, D., Vasvári, G., Fenyvesi, F., Váradi, J., & Bácskay, I. (2018). Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems. *Drug Discovery Today: Technologies*, 27(xx), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.06.005>
- Vasconcelos, T., Marques, S., & Sarmiento, B. (2018). Measuring the emulsification dynamics and stability of self-emulsifying drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 123, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.11.003>
- Vithani K, Jannin V, Pouton C, B. B. (2019). Colloidal aspects of dispersion and digestion of self-dispersing lipid-based formulations for poorly water-soluble drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 16–34. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.008>
- Vithani, K., Goyanes, A., Jannin, V., Basit, A. W., Gaisford, S., & Boyd, B. J. (2019). An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Research*, 36(1). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2531-1>
- Vithani, K., Hawley, A., Jannin, V., Pouton, C., & Boyd, B. J. (2017). Inclusion of Digestible Surfactants in Solid SMEDDS Formulation Removes Lag Time and Influences the Formation of Structured Particles During Digestion. *AAPS Journal*, 19(3), 754–764. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0036-6>
- Vithani, K., Hawley, A., Jannin, V., Pouton, C., & Boyd, B. J. (2018). Solubilisation behaviour of poorly water-soluble drugs during digestion of solid SMEDDS. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 130, 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.07.006>
- Williams, H. D., Ford, L., Han, S., Tangso, K. J., Lim, S., Shackelford, D. M., Vodak, D. T., Benameur, H., Pouton, C. W., Scammells, P. J., & Porter, C. J. H. (2018). Enhancing the Oral Absorption of Kinase Inhibitors Using Lipophilic Salts and Lipid-Based Formulations. *Molecular Pharmaceutics*, 15(12), 5678–5696. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00858>
- Xia, F., Chen, Z., Zhu, Q., Qi, J., Dong, X., Zhao, W., Wu, W., & Lu, Y. (2021). Gastrointestinal lipolysis and trans-epithelial transport of SMEDDS via oral route. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(4), 1010–1020. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.006>





# SPONDİLODİSKİT

*Dr. Barış Çöllüoğlu<sup>1</sup>*

*Dr. Raziye Handan Nurhat<sup>2</sup>*

## Tanım

Spondilodiskit (SD), vertebral cisimlerin ve intervertebral disk boşluğunun iltihaplanmasıdır. 1 2 Spondilodiskit terimi aynı patolojik sürecin farklı klinik tablosu olarak kabul edilen vertebral osteomyelit, spondilit ve diskiti de kapsayan geniş bir terimdir. 3 Multifaktöriyel etiyolojiye sahip karmaşık bir hastalık olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirir 1 Spesifik bir belirti veya semptomu olmadığından tanı genellikle zordur. 4 Spondilodiskit ciddi ancak nadir görölen bir tıbbi tanıdır.4 Segmentlere nispeten az kan akışı olması, spondilodiskiti nadir yapan neden olduğu gibi aynı zamanda tedavi edilmesini de zorlaştıran nedendir.

Tedavi, uzun süreli bir antibiyotik küründen oluşur, genellikle semptomların komplike olmayan bir şekilde çözülmesiyle sonuçlanır; ancak tedavide gecikme veya yanlış tanı önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. 2

Tarihsel olarak, spinal enfeksiyon eski bir klinik durum olarak rapor edilmiştir. Demir Çağı'na kadar uzanan insan iskeletlerinde böyle bir enfeksiyon olduğuna dair kanıtlar vardır.5 Omurga cerrahisi başlangıçta vertebral enfeksiyonu tedavi etmek için geliştirilmiştir. İlk spinal füzyon, 1911 yılında Hibbs tarafından, hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla spinal tüberkülozlu (TB) bir hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.5

## Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa gibi Batı toplumlarında, diskite insidansı yılda 250.000'de 1 ile 50 000 kişide 1 arasında değişmektedir. 2,6 Spondilodiskit, tüm osteomyelit vakalarının %0.15 ila %5'ini oluşturur. 5

---

<sup>1</sup> Beyin Ve Sinir Cerrahisi Uzmanı Doktor Barış Çöllüoğlu- Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniği-Orcid No: 5056792039:

<sup>2</sup> Beyin Ve Sinir Cerrahisi Uzmanı Doktor Raziye Handan Kanat- Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniği-Orcid No: 0000-0001-6803-5128, rhnurhat@hotmail.com

Diskitin epidemiyolojik dağılımı iki tepe noktası ile iki modludur: yaşamın birinci ve ikinci on yılındaki çocuklar ve yaşamın beşinci ve altıncı on yılındaki yetişkinler<sup>1-3</sup>. Genel olarak, diskrit sıklığı, pediatrik hastalarda erişkin popülasyona göre daha yaygındır; bunun, yaşamın ilerleyen dönemlerinde azalan intervertebral disklerin vasküler beslenmesine bağlı olduğu düşünülür. 2 Bununla birlikte, 50 yaş civarında tekrar insidansı arttığı için yaşların bimodal dağılımı vardır.<sup>2</sup> Çocuklarda hafif bir erkek baskınlığı, yetişkinlerde ise 2 erkek 1 kadın kesin erkek baskınlığı vardır. Herhangi bir ırk için belirli bir tercih yoktur. <sup>2,6</sup>

### Risk Faktörleri

Son yıllarda, vertebral enfeksiyon insidansı artmıştır. Düşük bir sosyoekonomik durum, spinal enfeksiyon varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Yoksulluk içinde yaşayan, yetersiz sanitasyon ve sağlık hizmetlerine sınırlı erişimi olan kişiler, genellikle semptomlarının zirvesine kadar teşhis edilmeden kalır ve bazen tehlikeli bir sağlık durumunda bulunurlar.<sup>5</sup> Afrika gibi daha az gelişmiş ülkelerde, sırt ağrısı için incelenen hastalarda %11'e varan bir yaygınlık bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Diskitte enfeksiyon kaynağı, direk inokülasyon veya hematogen yayılma yoluyla iyatrojenik olabilir ve çoğu vakada ise spinal olmayan bir enfeksiyona sekonder ortaya çıkar. <sup>3</sup>.

En yaygın predispozan faktörler arasında ise, deri ve yumuşak dokular gibi dokuların önceden geçirilmiş bir enfeksiyonu veya intravasküler implantların veya genitoüriner, gastrointestinal, solunum ve ağız boşluğu enfeksiyonları, ileri yaş, intravenöz ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu, immünosupresyon ve böbrek yetmezliği, romatolojik hastalık ve hepatik siroz, alkolizm, diyabetes mellitus, enfektif endokardit gibi altta yatan komorbiditeler yer alır. <sup>5</sup> Aslında, vakaların %45-79'unda bu ilişkili komorbiditelerden en az biri olacaktır ve vakaların %11-31'inde diyabetikler baskındır. <sup>6</sup>

İdrar yolu enfeksiyonları yaygındır (%17) ve sistitten piyelonefrite kadar değişir. Altta yatan bir malignitenin de spondilodiskrit için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir ve bu nedenle potansiyel varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca, vakaların %39.2'sinde önceki spinal cerrahi ve ayaktan spinal prosedürler başlıca risk faktörleridir. <sup>5,6</sup>

Sonuç olarak tanıli diskrit insidansı, bağışıklığı baskılanmış popülasyondaki belirgin artış, gerçekleştirilen spinal prosedürlerin sayısı ve radyografik testlerin duyarlılığı nedeniyle artmaktadır.<sup>4,5,6, 7,8</sup>

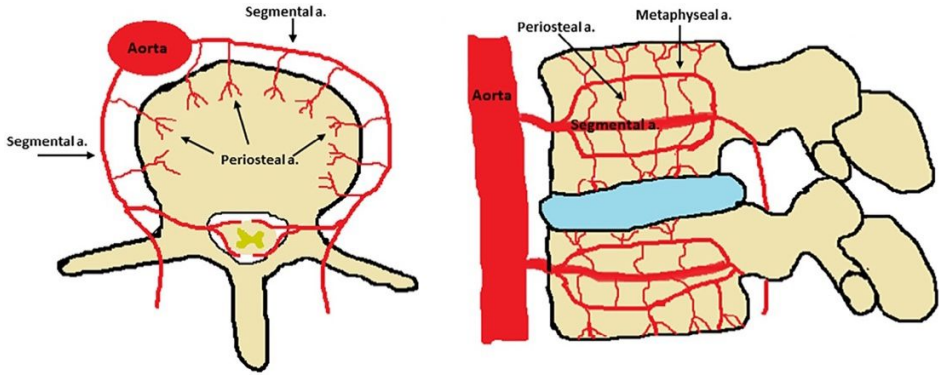
## Patogenez

Hematojen yayılım, genellikle uzak bir enfeksiyon bölgesinden en yaygın inokülasyon şeklidir. Bu, arteriyel kan temini yoluyla veya Batson lumbosakral pleksus yoluyla venöz sistem yoluyla retrograd bir şekilde gerçekleşir. Diğer mekanizmalar arasında ameliyattan doğrudan inokülasyon, spinal prosedürler (lomber ponksiyon veya diskografi gibi) veya penetran travma yer alır. Bitişik yayılım nadirdir, ancak enfekte aort grefti veya retrofaringeal apse gibi komşu yumuşak doku enfeksiyonunun yayılmasından kaynaklanabilir.<sup>6</sup>

## Hematojen yayılım

Omur gövdesinin vasküler anatomisi, enfeksiyonun tipik yayılımını anlamada önemlidir (Şekil 1). Lomber omurgada, eşleştirilmiş segmental arterler aorttan çıkar ve vertebral cisimlerin yanları boyunca anterolateral olarak geçer. Segmental arterler, metafizler boyunca segmental artere paralel uzanan eşleşmiş metafiz arterlerine yol açar. Segmental ve metafizyal arterler, çoklu periosteal arterlerle bağlanır. Metafiz arterleri birden fazla dala ayrılır; yükselen dallar, uç plakların üzerindeki seviyeden inen dallarla anastomoz yapar ve uzun kemiklerin metafizlerinde bulunana benzer şekilde uç plaklarda zengin bir anastomoz ağı sağlar. Çocuklarda, arteriyel anastomoz ağı, disk aralığına doğru uzanır ;ancak yetişkinlerde bu anastomozlar geriler ve uç plaklarda sonlanır. Bu nedenle çocuklarda SD tipik olarak diskte başlar ve genellikle diskle sınırlıdır, oysa yetişkinlerde enfeksiyon genellikle uç plaklarda başlar. Enfekte olmuş mikroemboli, uç plak arteriyollerinin ön yüzüne yerleşerek enfarktüse neden olur. Enfeksiyon daha sonra önden arkaya doğru yayılır ve göreceli olarak avasküler intervertebral diskleri korur. Diskler genellikle bakteriyel proteolitik enzimler nedeniyle enfeksiyon seyrinde daha sonra dahil olurlar. Piyojenik SD vakalarının yaklaşık %95'i vertebral gövdeyi içerir, vertebral gövdede bol kan temini ve hücrel kemik iliği varlığından dolayı sadece %5'i posterior elementleri içerir. Piyojenik SD'de posterior elementlerin enfeksiyonu nadirdir; tüberküloz ve mantar enfeksiyonlarında daha sık görülür.

Venöz kan temini, enfeksiyonun yayılması için daha az yaygın, ancak eşit derecede önemli bir mekanizmadır. Vertebral cisimlerden gelen damarlar, valfsiz Batson lumbosakral pleksusa akar. Derin pelvik damarlar da Batson pleksusa drene olur ve idrar yolu gibi abdominopelvik organlardan enfeksiyonun retrograd yayılmasına izin verir. Retrograd venöz yayılma da tüberküloz ve fungal SD mekanizması olarak kabul edilir. <sup>3,5,7</sup>



**Şekil 1.** Lomber vertebral gövdenin arter alan anatomisi. Eksenel(A) ve sagittal(B) diyagramları aortadan çıkan eşleştirilmiş segment arterlerini göstermektedir. Bu arterler aortadan köken alır ve vertebra gövdesinin anterolateral yüzeyi boyunca ilerler. Segmental arterler, metafizler boyunca segmental arterlere paralel uzanan eşleşmiş metafiz arterlerine yol açar. Segmental ve metafizyal arterler, çoklu periosteal arterlerle bağlanır. Metafizyal ve besleyici arterler (gösterilmemiştir), çoklu vertebral vücut seviyelerine yayılan ve en çok uç plaklarda bulunan arteriolar anastomozlara yol açar. 7

### İyatrojenik Diskit

Cerrahi teknikteki ilerlemelere rağmen, iyatrojenik diskit, %4 gibi yüksek bir postoperatif oran bildirilerek hala nispeten yaygın bir durumdur. İyatrojenik nedenler hematojen olmayan enfeksiyonların büyük kısmını oluşturur ve tüm vakaların %25 ila %30'unu oluşturur. Diskit, muhtemelen disk aralığının doğrudan inokülasyonun bir sonucu olarak, hem açık hem de minimal invaziv operasyonlar dahil olmak üzere, hemen hemen her tür invaziv spinal prosedürden sonra rapor edilmiştir. Dissektomi ve laminektomi, en düşük iyatrojenik diskit riskini taşıırken, kemik greftleme ve enstrümantasyon içeren prosedürler daha yüksek enfeksiyon oranı ile ilişkilidir. Nadiren, genitoüriner prosedürler, yeterli profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen dolaylı olarak diskite neden olabilir. Vertebral uç plaklarda ve komşu damarlarda intraoperatif hasar ve bunun sonucunda nekrotik doku oluşumu, enfeksiyon için bir nidus görevi gören inflamasyona yol açar. 3,7,5

### Omurga bölgeleri

Hematojen piyojenik spondilodiskit çoğunlukla lomber omurgayı, ardından torasik, servikal ve sakral bölgeleri etkiler.5 Bu patern, vertebral kolonun

her alanına nispi kan akışına atfedilir.7 TB sıklıkla torakolomber omurgayı etkiler; TB'de servikal ve lumbosakral omurganın tutulumu daha az görülürken, kraniovertebral bileşkedeki TB nadirdir. Piyojenik enfeksiyonu olan hastalar çoğunlukla bir veya iki komşu vertebraı tutan izole lezyonlarla başvurur. Buna karşılık, TB spondilodiskitli hastaların çoğunda ikiden fazla enfekte omur ve bunların yaklaşık %25'inde multifokal atlama lezyonları bulunur. 5

### Klinik bulgular

Spondilodiskitin kliniği genellikle belirsizdir ve nonspesifiktir. En sık görülen semptom, geceleri daha kötü olan sırt veya boyun ağrısıdır.2,5 Fizik muayene sırasında olguların çoğunda palpasyonda hassasiyet, paraspinal kas spazmı veya spinal hareket açıklığında azalma bulunur. Hasta gece ağrısının yanı sıra yürümekte veya ayakta durmakta zorluk çekebilir. Ateş vakalarının %50 kadarında bildirilmiştir.2,4,5 Sırt ağrısı ortamında ateşin olmaması, enfeksiyon olasılığını maskeleyebilir ve tanıyı 11 günden 59 güne uzatabilir.7 Ek olarak, hastalar servikal spondilodiskitte disfaji, tortikollis veya trismus oluşturan bir retrofaringeal apse ile başvurabilir.5,8 Diğer nonspesifik semptomlar arasında halsizlik, letarji, konfüzyon, bulantı, kusma, anoreksi ve kilo kaybı yer alır. Başvuru anında nörolojik defisitler nadir değildir (%27); enfeksiyon epidural boşluğa yayılırsa, süpüratif materyal veya çıkıntılı bir kemik parçası tarafından doğrudan omuriliğe bası sonucu radikülopati veya miyelopati gelişebilir. Tedavi edilmezse ciddi nörolojik defisit ile sonuçlanabilir.5,7

Halsizlik, güçsüzlük, aşırı ter ve ateş gibi spesifik olmayan kardiyak semptomlar subakut bakteriyel endokarditi düşündürülebilir. Bu durumda, hematojen spinal enfeksiyonları olan hastalarda ekokardiyogram önemli bir tanı testidir.5

Ameliyat sonrası spondilodiskit tipik olarak invaziv bir spinal prosedürden 1-4 hafta sonra ve bazen ameliyat sonrası 16 haftaya kadar kendini gösterir. Bir seride vakaların %10'dan azında dış insizyonel enfeksiyon belirtileri görülmüştür.2,8

Tüberküloz diskite sinsi ve tembel bir seyir izlemektedir.3 Teşhis gecikmesi, TB vakalarında (6-8 ay) önemli ölçüde daha uzun olma eğilimindedir.8 Lokal sıcaklık, şişlik ve hassasiyete ek olarak, ateş ve kilo kaybı gibi yapısal semptomlar mevcut olabilir; bununla birlikte, piyojenik diskite kıyasla tüberküloz diskite ateş ve titreme daha az sıklıkla bildirilmektedir.3 Sırt ağrısının başlangıcından çok önce yapısal semptomlar mevcut olabilir, bu nedenle kapsamlı bir öykü çok önemlidir. Torasik omurga tutulumu vakalarında, özellikle 3 vertebral seviyeleri içeren vakalarda, tüberküloz diskitinden şüphelenilmelidir.3 TB de en sık etkilenen omurga mediastinal lenf düğümlerinden ve plevradan

yayıma nedeniyle torasik omurgadır.8 Piyojenik enfeksiyonu olan hastaların %5 ile %18'inde ve TB'li hastaların %20'sinden fazlasında çoklu düzeyler etkilenir.8

Brusellar diskrit yorgunluk, ateş veya gece terlemesi gibi spesifik olmayan şikayetlerle kendini gösterebilir, ancak bu diskriti olan hastalarda ayrıca yüksek transaminazlar ve hepatosplenomegali olabilir.3

Fungal diskrit ayrıca nonspesifik semptom ve bulgularla kendini gösterir. Kapsamlı bir seyahat ve tıbbi geçmiş, tanı koymada yardımcı olabilir. Erken dönemde hastalarda yapısal belirtiler, sırt ağrısı ve nörolojik bozukluklar olabilir. Omurga nadiren tek başına etkilenir ve sistemik semptomlar ve diğer eklemlerin tutulumu sıklıktır.3

Çocuklarda, özellikle lomber omurga etkilendiğinde karın ağrısı olabilir.2,5 Diğer semptomlar arasında düşük dereceli ateş, yürüme güçlüğü, sinirlilik ve eğilememe sayılabilir. Hareketle kötüleşen sırt ağrısı genellikle önde gelen şikayettir. İletişim güçlükleri nedeniyle çocuklarda ayrıntılı öykü alınması ve fizik muayene yapılması sorunlu olabilir. Erişkinlerle karşılaştırıldığında, bu hastalarda nörolojik defisit nadirdir.5

Yaşlılarda spondilodiskrit tanısı sıklıkla gecikir. Bunun nedenleri arasında, tanıyı zorlaştırabilecek dejeneratif sırt ağrısı gibi daha yüksek komorbidite prevalansı yer alır. Önceden var olan bilişsel bozukluk veya araya giren deliryum ve atipik veya daha belirsiz semptomlar ve biyokimyasal belirteç anormallikleri nedeniyle klinik değerlendirme zor olabilir.5

Tüm diskrit tiplerinde, sunumdaki değişkenlik ve spesifik olmayan belirti ve semptomlar tanının gecikmesine neden olabilir. Bu nedenle, diskritten şüphelenildiğinde hemen bir tetkik yapılmalıdır. Erken teşhisin sonucu iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, klinik sunumu anlamının yanı sıra, klinisyenler laboratuvar değerlerindeki ve nörodiagnostik testlerdeki değişikliklere güvenmelidir.3,7

Spesifik olmayan klinik özellikleri nedeniyle SD, önemli morbidite ve mortaliteye neden olarak dejeneratif bir süreç olarak yanlış teşhis edilebilir.7

Sırt ağrısı ile başvuran yetişkinler için ayırıcı tanı, dejeneratif veya metastatik omurga hastalığı, disk herniasyonu, vertebral kompresyon kırığı ve ankilozan spondilit veya reaktif artrit gibi inflamatuvar spondiloartropatileri içerir. 4,8

## Teşhis

### Laboratuvar Değerlendirmesi

Diskiti diğer omurga koşullarından ayırt etmek bir zorluk olmaya devam ediyor. Diskit durumunda, laboratuvar testleri, vakaların yalnızca %13 ile %60'ında meydana gelen yüksek beyaz kan hücresi (WBC) sayımını ortaya çıkarabilir.1,2,7 Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi vakaların %0,90'ında yükselir ve bu nedenle bu laboratuvar değerleri WBC sayımlarından daha duyarlıdır. Ek olarak, kan kültürleri vakaların %20 ile %60'ında pozitif olabilir.2,7

CRP'nin seviyeleri çoğu durumda yükseldiği için ESR'den daha hassastır.5 CRP seviyeleri ve ESR, tedavi yanıtını değerlendirmek veya bir spinal prosedürden sonra enfeksiyonun başlangıcını saptamak için daha güvenilirdir. CRP, uygun tedaviden sonra ESR'den daha hızlı normale döndüğü için daha yüksek klinik değer sunar.4,5,7 CRP düzeylerinin artması veya azalması, sırasıyla klinik seyrin bozulması veya iyileşmesi ile doğrudan ilişkilidir. Diğer bulgular arasında anemi (hastaların yaklaşık %70'i) ve yüksek serum alkalin fosfataz düzeyleri (hastaların yaklaşık %50'si) yer alır.5 Enfeksiyonun birincil odağı olarak solunum veya genitoüriner yolu dışlamak için rutin balgam ve idrar örnekleri de alınır.6

### Görüntüleme

Diskit için görüntüleme yöntemleri radyografileri, nükleer kemik taramalarını, BT taramalarını ve manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) içerebilir.3,7

Radyografinin duyarlılığı %82, özgüllüğü %57'dir. Düşük özgüllük, diskitis ile ilgili olmayan nedenlerden kaynaklanmaktadır. Omurganın dejeneratif değişiklikleri yanlış negatif sonuçla sonuçlanabilir. Diskit durumunda, en erken radyografik değişiklikler lordoz kaybı, psoas gölgesinin kaybı, disk aralığı daralması ve uç plak düzensizliklerini içerir. Radyografilerin tanısıl sınırlamaları olsa da, stabiliteyi değerlendirmek için hala faydalıdır. 3,7

BT taramaları, radyografilerden daha yüksek hassasiyet sağlar, ancak yine de özgünlükten yoksundur. Hassasiyetine rağmen BT, MRG'nin tanısıl doğruluğunun gerisinde kalmaktadır.

Diskit tanısında tercih edilen görüntüleme yöntemi, duyarlılığı %93 ile %96 ve özgüllüğü %92 ile %97 olan MRG'dir. MRG'nin kombine teknesyum ve galyum nükleer görüntüleme kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Yağ baskılı

T2 ağırlıklı ve gadolinyum sonrası T1 ağırlıklı seriler elde edilerek tüm omurganın MRG'si yapılmalıdır.<sup>3</sup>

Tercih edilen nükleer çalışma, yüksek duyarlılık (%90) ve özgüllük (%100) sağlayan galyum-67'nin kullanımını içerir. Indium-111 taramalarının duyarlılığı düşüktür ve tanısal değildir. Teknesyum-99m taramaları oldukça hassastır (%90) ancak spesifik değildir (%78). Teknesyum ve galyum kombinasyonu genellikle tanı doğruluğunu artırmak için kullanılır.<sup>3</sup>

Tüberküloz spondilodiskit olgularında proteolitik enzimlerin eksikliği nedeniyle disk aralığı tutulumu yoktur, ancak meningeal tutulum karakteristiktir ve paraspinal veya intraosseöz apseler sıklıkla görülür. Tüberküloz spondilodiskiti düşündürülen ek bulgular arasında subligamentöz yayılım ve torasik omurgada çok düzeyli tutulum bulunur.<sup>3</sup>

Brusella diskit, tüberküloz diskite kıyasla genellikle daha az agresiftir ve lomber omurgayı etkileme eğilimindedir, daha az torasik ve servikal omurgayı etkiler. Diğer diskit formları gibi, brusellar diskit de T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu ile ilişkilidir. MRG ayrıca vertebra gövdesinin korunduğunu ve arka eleman tutulumu veya apse oluşumunun olmadığını gösterir.

Fungal diskit insidansının düşük olması nedeniyle sıklıkla teşhis edilmesi zordur, ancak T2 ağırlıklı görüntülerde diskte hiperintensite eksikliği ile karakterizedir. Tüberküloz diskitte olduğu gibi Aspergillus diskiti de çok seviyeli tutulum ve subligamentöz yayılım gösterebilir. Mantar enfeksiyonları nadiren kontrast artışı gösterirler. İntranükleer yarık genellikle piyojenik diskit vakalarında MRI taramalarında görülmezken, mantar diskit vakalarında sıklıkla görülür.

18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) gibi daha yakın zamanda geliştirilen görüntüleme modaliteleri, MRG'ten daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamıştır. Yapılan bir çalışmada FDG-PET'in enfeksiyonun ilk 2 haftasında sırasıyla %96 ve %95 duyarlılık ve özgüllük ile MRG'den üstün olduğunu, ancak FDG-PET ve MRG'nin 2 hafta sonra benzer tanısal faydası olduğunu öne sürdü.<sup>3</sup>

Manyetik duyarlılık artefaktı nedeniyle spinal donanımı olan hastaların değerlendirilmesinde MRG sınırlı olabilir. Titanyum implantlar ferromanyetik değildir ve daha az artefakt üretir.<sup>7</sup>

Modik değişiklikler, dejeneratif disk hastalığı ile görülen son plak sinyal değişiklikleri spektrumunu ifade eder. Uç plak sinyal değişikliklerinin, çeşitli derecelerde fibrovasküler doku ve kemik iliği replasmanı üreten, aksiyal yüklenme ve stresin bir sonucu olarak meydana geldiği varsayılır. Modik tip I değişiklikleri, doğası gereği akut ile subakuttur, histolojik olarak son plaktaki bozulma-



yı, fissürü ve fibrovasküler doku oluşumunu yansıtır. Hipervaskülarite ve kemik iliği ödeminin neden olduğu düşük T1 ve hiperintens T2 sinyalleri ile karakterize modik tip I değişiklikler SD'de görülen sinyal değişikliklerini taklit eder. Bununla birlikte, Modic tip I değişiklikleri SD'den ayırt etmede anahtar faktör, araya giren diskteki T2 sinyal yoğunluğudur. SD'de disk yüksek T2 sinyali gösterirken Modic tip I değişikliklerinde disk genellikle düşük sinyaldir. Ancak ciddi şekilde dejenere olmuş diskler ayrıca T2 hiperintensitesini de gösterebilir. Modic tip 1 değişiklikleri enfeksiyondan ayırt etmeye yardımcı olabilecek görüntüleme özellikleri vardır. "Pençe" işareti, difüzyon ağırlıklı görüntülerde görülen, komşu vertebra gövdelerinde axial yüklenme ve strese karşı fizyolojik bir yanıtı temsil ettiği düşünülen ve Modic değişiklikleri düşündürülen, iyi tanımlanmış lineer yüksek sinyal alanlarını ifade eder. Modic değişiklikleri işaret eden diğer görüntüleme bulguları arasında zaman içinde değişiklik olmaması, disk veya uç plak kontrastlanma olmaması ve diskte vakum değişikliklerinin varlığı yer alır. Kontrastsız MRI incelemelerinde psoas kas(lar)ındaki "psoas işareti" hiperintens T2 sinyali, SD'yi %92 duyarlılık ve %92 özgüllükle tanımlar. Tüberküloz SD'yi piyojenik SD'den ayırt etmek, uygun tedaviyi başlatmak, böylece morbiditeyi ve ölümü azaltmak için önemlidir. Çoğu SD vakası bakteriyel olmasına rağmen, tüberküloz spondilit endemik bölgelerde sık görülen bir SD nedenidir ve özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda son on yılda tüberkülozun yeniden ortaya çıkması nedeniyle prevalansı artmaktadır.<sup>7</sup>

Klinik yanıt ile MRG'deki iyileşme arasında zayıf bir korelasyon olduğundan, takip görüntüleme rutin olarak endike değildir. Tedaviyi yönlendirmek için ağrı, ateş ve CRP seviyeleri gibi semptomlar ve klinik parametreler kullanılır. MRG'deki yumuşak doku ve kemik değişiklikleri klinik iyileşmeye rağmen kalıcı olabilir veya hatta daha kötü görünebilir. Tedaviden 4-6 hafta sonra klinik düzelme olmayan hastalarda MRI görüntüleme takibi yapılır. Tüberküloz SD'nin daha yavaş doğası ve daha yüksek spinal kollaps ve deformite insidansı nedeniyle, BT veya MRG, uzun süreli takipte faydalı olabilir.<sup>7</sup>

## Tedavi

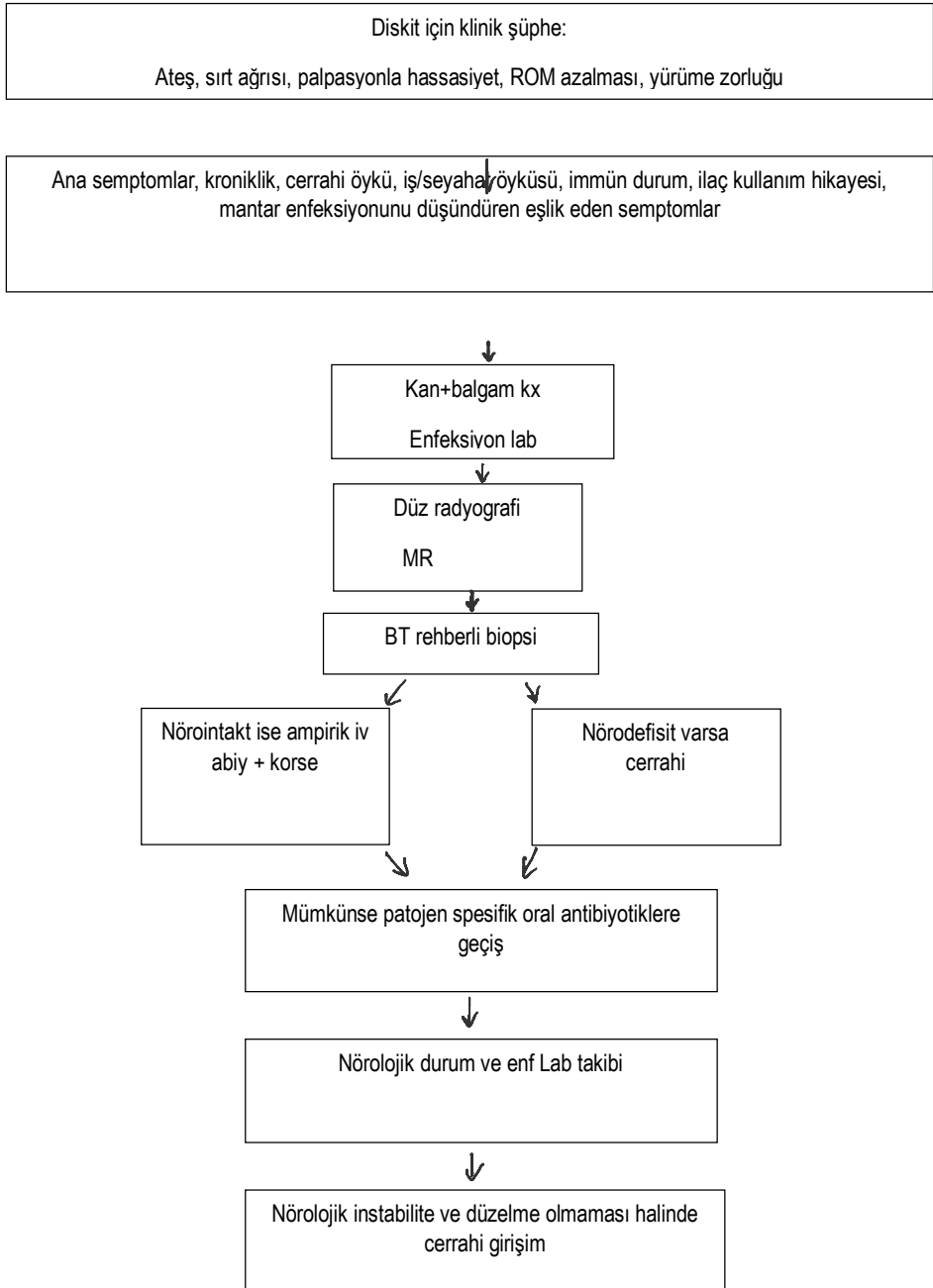
Agresif antibiyotik yönetimi, erken immobilizasyon ve inflamatuvar belirtilerlerin ve klinik durumun yakından izlenmesi, diskit için ilk, konservatif tedavinin temel dayanaklarıdır (Şekil 2). Ancak hasta hemodinamik ve nörolojik olarak stabil ise, herhangi bir tedaviye başlamadan önce tüm çabalar neden olan patojeni belirlemeye odaklanmalıdır.<sup>3</sup>

## Biyopsi

İlk biyopsi tanısız değilse, mikobakteriyel, mantar veya brusella enfeksiyonlarını dışlamak için ek kültürler yapılmalıdır. Spontan enfeksiyöz diskiti olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, ikinci bir perkütan biyopsinin pozitif veriminin %50 -%79 aralığında arttığı gösterilmiştir. Yazarlar, bu çalışmada hiçbir hastada açık biyopsi yapmak zorunda olmadıklarını bildirmişler ve açık biyopsinin, ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bir enfeksiyonu olan çok sayıda negatif kültüre sahip hastalar için ayrılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. 3,6

Perkütan endoskopik dekompresyon ve drenaj (PEDD), enfeksiyon şüphesi olan bir disk bölgesinden doğrudan yeterli miktarda doku elde etmek için başka bir tekniktir. Bir çalışma PEDD'nin görüntü kılavuzluğunda biyopsiden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildirdi (%47 ile karşılaştırıldığında %90). Ayrıca, hastaların PEDD'yi takiben sırt ağrısının hemen düzeldiğini bildirdiklerini ve BT kılavuzluğunda biyopsi yapılan daha fazla sayıda hastanın cerrahiye ihtiyaç duyduğunu, çünkü patojenin belirlenememesinin kalıcı enfeksiyon ve ilerleyici spinal instabilite ile sonuçlandığını bulmuşlardır. Çeşitli çalışmalar, görüntü kılavuzluğunda biyopsi için %36 ile %91 ve PEDD için %45 ile %87 arasında değişen tanısız doğruluk göstermiştir. 3,6

Bu nedenle ilk adım olarak perkütan biyopsinin kullanılmasını, ardından uygunsa tekrar perkütan biyopsinin yapılmasını; aksi takdirde açık biyopsi yapılmasını önermişlerdir. 3,6



**Şekil 2:** Şüpheli diskitisin tedavisi için teşhis ve tedavi algoritması.  
ROM hareket aralığı. 3

## Konservatif Tedavi

Spondilodiskitli hastalarda tedavinin amacı enfeksiyonun eradikasyonu, spinal yapının korunması veya restorasyonu, stabilite ve nörolojik defisitler ve ağrının giderilmesidir. Konservatif tedavi, bakımın standardını oluşturur ve çoğu hasta ameliyatsız yöntemlerle başarılı bir şekilde tedavi edilir. Bu bağlamda, immobilizasyon ve fizik tedavi gibi farmakolojik olmayan rejimlerle kombinasyon halinde uygun antibiyotikler çoğu durumda etkilidir.5

Yatak istirahati veya korse ile immobilizasyon ağrıyı azaltır, omurgayı stabilize eder ve deformiteyi önler. Başlangıçta, hastalığın ilk evrelerinde, genellikle iki haftayı geçmeyen akut ağrı geçene kadar yatak istirahati önerilir. Daha sonra bir korse kullanılarak ambulasyon önerilir. Servikal omurga tutulmuşsa, bir yaka veya halo-yelek uygulanabilir. Torasik omurga lezyonları için yatar bir korse endike olabilir. Bu korse, etkilenen omurgayı yatar pozisyonda hareketsiz hale getirir, ağırlığı etkilenmemiş faset eklemlerine dağıtarak enfekte omur üzerindeki yükü azaltır. Buna göre, torakolomber veya lomber omurga etkilenirse torakolomber veya lumbosakral korse uygulanabilir. Alt lomber veya lumbosakral omurgada ön kolonda majör defektlerin varlığında en az altı hafta yatak istirahati gerektiği iddia edilir. Yine de özellikle yaşlılarda immobilizasyona bağlı morbidite göz önünde bulundurulmalıdır. Yatak istirahati cilt ülserleri, derin ven trombozu, pulmoner emboli veya pnömoni ile sonuçlanabilir. Ek olarak, spinal deformite ve kronik ağrı ile sonuçlanabilecek yüksek psödoartroz ve instabilite oranları (%16 ile %50) bildirilmiştir. Bu nedenle, konservatif tedavinin kesilmesi dört ile altı hafta sonra önerilebilir. Radyolojik kemik füzyonu belirtileri yoksa, yıkım ilerler veya klinik düzelme olmazsa antibiyotiklerle hızlı tedavi şarttır. Bununla birlikte, tercihen patojenik organizmanın izolasyonu ve ilgili duyarlılık verilerinin değerlendirilmesinden sonra antibiyotik uygulaması başlatılmalıdır. Bu, çoğu durumda, hastanın kültür veya biyopsiden önce antibiyotik ajan almaması şartıyla mümkündür. Hastanın durumu stabil olduğu sürece, kesin bir sonuca kadar tedavinin başlatılması ertelenebilir.5

Piyojenik spondilitli hastalarda hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) faydalı olabilir. HBO, nötrofilik oksidatif aktiviteyi geliştiren ve yara iyileşmesini ve neovaskülarizasyonu destekleyen enfeksiyon bölgesindeki mutlak oksijen gerilimini yükseltir. Bu tedavi artık çok çeşitli klinik bozukluklar için birincil ve/veya ek tedavi olarak önerilmektedir.4

Tüm hastaların yarısı ile dörtte üçü konservatif tedaviye olumlu yanıt verir ve semptomların başlamasından 6 ila 24 ay sonra spontan füzyon meydana gelir. Ancak hastaların %10-20'sinde cerrahi tedavi gerekir.4

## Antibiyotikler

Diskiti olan hastaların yarısından fazlası ameliyatsız tedaviye yanıt verir. Antibiyotik tedavisinin süresi, yayınlanmış çalışmaların çoğunda 4 ile 12 hafta arasında değişmektedir. Tek tip olarak kabul edilen bir tedavi süresi olmamasına rağmen, çoğu yazar 6 il 10 hafta arasında IV antibiyotik ve ardından inflamatuvar belirteçlerin yakından izlenmesi ile oral antibiyotiklere geçişi önermektedir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma, piyojenik vertebral osteomyelitli hastalarda enfeksiyonu ortadan kaldırmak için 6 haftalık antibiyotiklerin yeterli olduğunu ileri sürmüştür. Tedavi süresince 2-4 hafta yatak istirahati veya korse immobilizasyonuna devam edilmelidir. 6 hafta süreyle intravenöz antibiyotik alan hastalarla 6 hafta süreyle oral antibiyotik alan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki grupta da benzer relaps ve mortalite oranları bulunmuşlardır. Oral antibiyotiklere erken geçiş (12 gün IV uygulama ve ardından 42 gün oral uygulama) veya uzun süreli parenteral kür (42 gün IV uygulamayı takiben 21 gün oral tedavi) ile tedavi edilen stafilkokal osteomyelitli 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun süreli IV grubundaki %69'a kıyasla erken geçiş grubunda %78'lik bir başarı oranı bildirmiştir. Omurlara giden vasküler akışın azalmasına rağmen, çalışmalar birçok antibiyotığın omur gövdesine ve diske yeterli penetrasyonunu göstermiştir. Bu tür ilaçlar arasında klindamisin, rifampin, metronidazol ve florokinolonlar bulunur.  $\beta$ -laktamlar, glikopeptidler, fosfomisin, sülfonamidler ve aminoglikozitler gibi antibiyotiklerin daha az kemik penetrasyonu sağladığı gösterilmiştir ve yalnızca birinci basamak antibiyotik kontrendike olduğunda endikedir. Sonuç olarak, antibiyotik seçimi kültür sonuçlarına göre yapılır; kültürler negatif olduğunda geniş spektrumlu antibiyotikler verilmeli ve laboratuvar değerlerine eğilim gösterilmelidir.<sup>3</sup>

Ampirik antimikrobiyal tedavi, epidemiyolojik riske, klinik duruma ve konak bağışıklığına bağlıdır. Vankomisin ve üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin içeren bir kombinasyon rejimi veya daptomisin ve bir kinolon içeren alternatif bir rejim ampirik olarak kullanılmalıdır. Metisiline duyarlı olanlar için *S. aureus* (MSSA), antistafilokokal penisilinler veya seftriakson tedavinin temel dayanaklarıdır. MRSA için vankomisin tedavisi tercih edilir. Streptokok türleri seftriakson ile tedavi gerektirir. Anaeroblar metronidazol veya klindamisin ile tedavi edilir. Çoğu psödomonal diskite vakası, seftazidim veya meropenem ile birlikte aminoglikozitleri gerektirir, ancak bazıları oral idame tedavisi olarak etkili olan siprofloksasin ile de tedavi edilebilir.<sup>3</sup>

*Brucella*'nın neden olduğu diskite, streptomisin veya rifampin ile birlikte doksisisiklin ile tedavi edilebilir. Tüberküloz diskite standart TB tedavisi ile tedavi

edilmelidir: 2 ay boyunca izoniazid, etambutol, pirazinamid ve rifampin, ardından 10 ay daha izoniazid, rifampin ve etambutol. Duyarlılıkları biliniyorsa 10 aylık süre boyunca izoniazid ve rifampin ile 2 ilaçlı tedavi kullanılabilir. İlk 2 aylık dönemden sonra izoniazid ve rifampin kullanılamıyorsa, 16 ile 22 ay süreyle alternatif rejimler uygulanmalıdır. Bağışıklığı baskılanmış hastada rejime indinavir ve rifabutin eklenir.<sup>3</sup>

Mantar enfeksiyonlarının tedavisi, etken maddeye bağlıdır; bu nedenle, mikrobiyal tanımlama kritiktir. Candida türleri için flukonazol veya amfoterisin B kullanılabilir. Aspergillus için vorikonazol veya amfoterisin B etkilidir.

Antibiyotiklerin kesilmesi için kriterler, semptomların çözülmesini veya iyileşmesini ve ESR veya CRP'nin normalleşmesini içerir. CRP'de haftalık %50'lik bir düşüşün yeterli ilerlemeyi temsil ettiği öne sürülmüştür. Şüpheli veya kanıtlanmış tedavi başarısızlığı durumunda, bakım bulaşıcı hastalık ekibi ile koordine edilmelidir.<sup>3</sup>

### Operatif Tedavi

Operatif müdahale için klinik endikasyonlar, nörolojik tahribat, instabilite ile birlikte önemli vertebra yıkımı, büyük epidural apse veya inatçı sırt ağrısının varlığıdır. Ayrıca, antibiyotik tedavisi başarısız olduğunda veya 1 aylık tıbbi tedaviden sonra CRP veya ESR seviyeleri düşmezse, cerrahi düşünülmelidir.<sup>3</sup>

Cerrahi tedavinin zamanlaması kritiktir; spinal sinir veya kord basısı olan hastalarda cerrahi dekompresyon acil olarak yapılmalıdır, çünkü bazı yazarların uzun süreli felçten sonra bile iyi sonuçlar verdiğini iddia etmesine rağmen, semptom ve bulguların başlangıcından 48 saat sonra prognoz kötü olabilir. Septisemi aynı zamanda cerrahi bir acil durumdur. Epidural apseler, nörolojik bozukluk ortaya çıkmadan önce tedavi edilmelidir. Ayrıca, uzun süreli başarısız konservatif tedavi, kalan sağlıklı kemik stokunu tehlikeye atabilir ve büyük rekonstrüktif operasyonlara yol açabilir.<sup>5</sup>

Ana hedef debridman olmakla birlikte, nöral kompresyon veya spinal instabilite mevcut olduğunda dekompresyon ve füzyon gereklidir. Debridmanın stabilizasyon için enstrümantasyonla birleştirilmesi, daha hızlı postoperatif mobilizasyon, daha düşük postoperatif morbidite ve azalmış psödoartroz ve kifoz riski ile ilişkilendirilmiştir.<sup>3</sup>

Geleneksel cerrahi tedavi anterior diskektomi, debridman ve intervertebral disk füzyonu olmuştur; bununla birlikte, kombine anterior ve posterior fiksasyon daha fazla stabilite sağlayabilir ve artmış kifoz olasılığını azaltabilir. Arka elemanların tutulumu daha fazla debridman ve stabilizasyon gerektirebilir. Dekompresyon ve laminektomi tek başına gerekli stabiliteyi sağ-

lamayabilir; bu nedenle, kapsamlı debridman ve lokal antibiyotiklerle birlikte posterior enstrümantasyonun olumlu sonuçlara yol açması daha olasıdır.3

Bununla birlikte, tek başına anterior füzyon stabilite ile sonuçlanmaz ve uygulandığında uzun süreli yatak istirahati takip edilmelidir. Ek olarak, çok segmentli lezyonlarda psödoartroz, greft yer değiştirmesi ve spinal deformite gibi yüksek oranlarda komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle ek posterior stabilizasyon genellikle gereklidir. Lumbal omurgada epidural apse varlığında posterior yaklaşım tercih edilir. Posterior elemanlar tek başına laminektomi ile destabilize edilmemelidir. Bazı raporlarda füzyonsuz apse drenajı önerilmiştir, ancak daha fazla instabilite ve nörolojik kötüleşme ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak, genellikle bir transpediküler enstrümantasyon önerilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, sagittal dizilimin düzeltilmesi ve korunması ve etkilenen segmentlerin stabilitesinin artırılması için ek bir posterior yaklaşım gereklidir.5

Servikal omurgada anterior yaklaşım ardından greftleme ve plaklama yapılabilir. Çok seviyeli lezyonlarda posterior stabilizasyonlu veya stabilizasyonsuz kilitli plaklar gerekebilir. Torasik omurgada stabilitenin torasik kafes tarafından sağlandığı düşünüldüğünde, enstrümantasyonlu veya enstrümansız posterior yaklaşım genellikle yeterlidir. Posterior enfeksiyon yayılımı olmayan tek seviyeli tutulum durumlarında tek başına anterior yaklaşım dekompresyon ve füzyon için etkili olabilir. Geniş anterior yıkım ve kollaps varlığında debridman, dekompresyon ve füzyon için anterior yaklaşım ve ardından ek posterior enstrümantasyon önerilir. Torakolomber bileşke veya lomber omurga etkilenirse ve hasta nörolojik defisit veya uzamış epidural enfeksiyon yaşarsa, dekompresyondan sonra stabilizasyon gereklidir. Sınırlı ön tutulumlu tek segment hastalık ve minör kifoz vakalarında kemik greftleri ile anterior füzyon yeterli olabilir. Minör kemik harabiyetlerinde de otolog iliak krest kemik grefti ile posterior lomber interbody füzyonunun başarılı olduğu bildirilmektedir.5

Diskitis için cerrahi işlemler 1 veya 2 aşamada gerçekleştirilebilir. Bir aşamalı posterior yaklaşım göğüs tüpü ihtiyacını ortadan kaldırır ve deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığında ameliyat süresini, kan kaybını, hastanede kalış süresini, rehabilitasyon süresini ve ameliyat sonrası morbiditeyi azaltır. Bununla birlikte, sınırlı ulaşım nedeniyle, bu prosedür teknik olarak daha zordur ve aşırı kanama, torasik omurgada yanlışlıkla nörolojik veya parietal plevral yaralanma ve zor interbody kafes veya greft yerleştirmeden kaynaklanan sekeller içerebilen daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir. Alternatif olarak lomber omurgada transforaminal yaklaşım güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir. Sonuç olarak, yaklaşım ve prosedür her bir spesifik klinik senaryoya göre uyarlanmalıdır.3

Enfekte bir omurganın cerrahi tedavisi için enstrümantasyon kullanımı ortopedide bir tartışma alanı olmasına rağmen, enfekte dokunun çoğunun çıkarılması şartıyla çok sayıda çalışma faydaların risklerden daha ağır bastığını göstermiştir.<sup>3</sup>

Fiksasyon için implant tipi seçimi, yakın zamanda yapılan bir başka araştırma alanıdır. Yakın zamana kadar, füzyon için altın standart, posterior füzyon için otolog greftleme ve anterior interbody füzyon için trikortikal iliak krest kemiğiydi. Halihazırda titanyum kafeslerin spondilodiskit cerrahi tedavisinde kullanım için güvenli olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir; daha da yakın zamanda, polietetereterketon (PEEK) yapıları uygun bir tedavi olarak tanıtıldı.<sup>3</sup>

Servikal spondilodiskitte kullanılan PEEK kafeslerinin ilk çalışmasında, tüm hastaların füzyona geçtiğini ve 15 ayda hiçbir tedavi başarısızlığı veya kalıcı enfeksiyon belirtisi olmaksızın tam nörolojik iyileşmeye sahip olduklarını buldu. Bazı serilerde, biyofilm oluşturma eğilimi düşük olan titanyum ve PEEK'in spinal enfeksiyon vakalarında güvenle kullanılabilceğini; bununla birlikte, uç plak erozyonunun gösterdiği gibi vertebra gövdesi tahribatının olduğu durumlarda titanyum tercih edilir.<sup>3</sup>

Perkütan pedikül vidası (PPS) fiksasyonu gibi minimal invaziv cerrahi (MIS) tekniklerindeki son gelişmeler, piyojenik spondilit için alternatif bir cerrahi tedavi yöntemi sunmaktadır. Enstrümantasyonun piyojenik spondilit ortamında kullanımı tartışmalı olmakla birlikte, MIS'nin geleneksel açık cerrahiye kıyasla faydaları arasında daha az kas travması, daha az kan kaybı ve daha kısa ameliyat süresi bulunmaktadır.<sup>4</sup>

Optimal teknik için spesifik kılavuzların olmaması nedeniyle, cerrahlar genellikle genel sağlık durumunu, her hastanın özelliklerine uyarlanmış enstrümantasyon ve en uygun spinal yaklaşımını ve bireysel cerrahın tercihini dikkate alarak karar verirler.



### Referanslar

1. Gentile, L., Benazzo, F., de Rosa, F., Boriani, S., Dallagiacoma, G., Franceschetti, G., Gaeta, M., & Cuzzocrea, F. (2019). A systematic review: characteristics, complications and treatment of spondylodiscitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(2 Suppl), 117–128. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_201904\\_17481](https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17481)
2. Muscara, J. D., & Blazar, E. (2021). *Diskitis*. StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Aug 5
3. Shenoy, K., Singla, A., Krystal, J. D., Razi, A. E., Kim, Y. H., & Sharan, A. D. (2018). *Discitis in Adults*. JBJS
4. Sato, K., Yamada, K., Yokosuka, K., Yoshida, T., Goto, M., Matsubara, T., Iwahashi, S., Shimazaki, T., Nagata, K., & Shiba, N. (2018). Pyogenic Spondylitis: Clinical Features, Diagnosis And Treatment. *The Kurume Medical Journal*, 65(3), 83–89. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.ms653001>
5. Mavrogenis, A. F., Megaloikonomos, P. D., Igoumenou, V. G., Panagopoulos, G. N., Giannitsioti, E., Papadopoulos, A., & Papagelopoulos, P. J. (2017). Spondylodiscitis revisited. *EFORT Open Reviews*, 2(11), 447–461. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.2.160062>
6. Lam, K. S., & Webb, J. K. (2004). *Discitis*. *Hospital Medicine*, 65(5), 280–286. <https://doi.org/10.12968/hosp.2004.65.5.13703>
7. Raghavan, M., Lazzeri, E., & Palestro, C. J. (2018). Imaging of Spondylodiscitis. *Seminars in Nuclear Medicine*, 48(2), 131–147. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.11.001>
8. Cottle, L., & Riordan, T. (2008). Infectious spondylodiscitis. *Journal of Infection*, 56(6), 401–412. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.02.005>



# GÜNCEL LİTERATÜR IŞIĞINDA ÇOCUKLARDA FEBRİL KONVÜLSİYONA YAKLAŞIM

*Dr. Öğretim Üyesi Emrah Çıgır<sup>1</sup>*

## ÖZET

Ateş yüksekliği, pediatri polikliniklerine ve çocuk acil servislerine en sık başvuru şikayetlerinden biridir. Sonbahar ve kış aylarında, özellikle de okulların açılması ile viral enfeksiyonlar ve özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ve buna sekonder gelişen enfeksiyonlar artış göstermektedir. Bu enfeksiyonlar ateş yüksekliğine neden olmakta ve ateş yüksekliğinin de aileleri en tedirgin eden komplikasyonu febril konvülsiyondur. Febril konvülsiyona yaklaşımı iyi bilen bir pediatri hekimi hem ailelerin tedirginliğini minimuma indirebilecek, hem de çocuğun şikayetlerine en iyi çözümü bulabilecektir. Bu yazıda febril konvülsiyon tüm yönleriyle ele alınmıştır.

## TANIM

Febril konvülsiyonlar (FK), yüksek ateş tarafından tetiklenen ve 6 ay-6 yaş arasındaki çocuk hastalarda görülen konvülsiyonlar veya nöbetler olarak tanımlanabilir (Paul S.P. ve ark, 2013). Febril konvülsiyonlar santral sinir sistemi (SSS) dışındaki bir enfeksiyon sırasında meydana gelen yüksek ateşe bağlı olarak gelişen yaş ile ilişkili konvülsiyonlardır (Merkenschlager A., 2002). Bu tip konvülsiyonlar bilhassa ensefalit, menenjit gibi SSS ile ilişkili olaylar esnasında gelişen konvülsiyonlardan ayırt edilmeli ve epilepsi olarak düşünülmemelidir (Hartmut S., 1999). Febril konvülsiyon sırasında hastada akut elektrolit dengesizliği veya hipoglisemi tabloya eşlik etmemelidir (Daniela L. ve ark, 2018).

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği (ILAE) febril konvülsiyonu; yenidoğan dönemi dışındaki çocukluk yaş grubunda SSS enfeksiyonu yokluğunda yüksek ateşe (>38°C) bağlı meydana gelen konvülsiyon şeklinde tanımlamıştır. Ayrıca hastada yenidoğan döneminde konvülsiyon öyküsünün olma-

---

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi Pediatri Uzmanı Doktor Emrah Çıgır- Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi-Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Orcid Numarası: 0000-0002-8990-6073, Mail: emrah.cigri@hotmail.com

ması ve herhangi bir akut semptomatik konvülsiyon kriterlerinin bulunmaması gerekmektedir (ILAE Commission Report, 1997).

Febril konvülsiyon tarihte ilk olarak Hammurabi'nin Babil yasalarında M.Ö 2080 yılında bildirilmektedir. Ayrıca Hipokrat tarafından M.Ö 400 yılında 6 ay-5 yaş arasında görülebildiği belirtilmiş ve yaş ile ilişkisinden bahsedilmiştir (Apak S, 1986; Tsuboi T, 1977).

## GENETİK FAKTÖRLER

Febril konvülsiyon geçiren çocukların %25-40'ında ailede febril konvülsiyon öyküsü ve febril konvülsiyona yatkınlık bulunmaktadır. Ebeveynlerin %8-17'sinde, kardeşlerin ise %9-22'sinde febril konvülsiyon öyküsü vardır (Frantzen E. ve ark, 1970; Hauser WA ve ark, 1975). Annede FK öyküsü olması babada FK öyküsü olmasına göre çocukta FK riskini daha fazla artırır (Neubauer B. ve ark, 2001).

1997 yılında genetik epilepsi ile birlikte febril konvülsiyon plus (GEFS+) tanımlanmıştır (Myers K.A. ve ark, 2018). GEFS+, bir ailede etkilenmiş olan kişilerin iyi huylu basit febril konvülsiyonlardan şiddetli epileptik ensefalopatilere kadar değişen epileptik fenotiplere sahip oldukları ailesel bir epilepsi sendromudur. GEFS+'ın kalıtımı otozomal dominant şeklindedir ve nadir görülmektedir (Deng H. ve ark, 2010). Birkaç gendeki mutasyonların (örn; SSS'ndeki gama aminobütirik asit A ve sodyum kanallarını kodlayan genler) GEFS+'a neden olduğu bilinse de en sık neden olan gen SCN1A olarak bilinmektedir (Tejani N.R. 2015; Zhang Y.H. ve ark, 2017).

## EPİDEMİYOLOJİ

Febril konvülsiyonlar, pediatrik hastalarda en sık rastlanan konvülsiyon tipidir (Mewasingh L.D., 2010). Pediatrik hastalar arasında en sık 19.ay civarında görülürken, 6 yaşından küçük çocukların %2-4'ünde görülmektedir. Olguların %50'si 2 yaş civarında, %20'si 3 yaş civarında, %20'si 3 yaşın üzerinde ve %10'u ise ilk 1 yaşta görülmektedir (Merkenschlager A., 2002).

## ETYOLOJİ VE FİZYOLOGİ

Günümüzde febril konvülsiyonların kesin nedenleri belirsizliğini korumaktadır (Chung S., 2014). Etiyoloji muhtemelen multifaktöryeldir. Belirli aşılardan, viral enfeksiyonlar ve genetik yatkınlık ateşin sebep olduğu strese karşı savunmasız olan sinir sistemini etkileyebilecek belli başlı risk faktörleridir. Olası diğer risk faktörleri arasında; bir aydan uzun süre yenidoğan yoğun bakım

ünitesinde kalmak, intrauterin gelişim geriliği, gebelikte annenin sigara içmesi ve bunun bebeğe yarattığı stres, febril konvülsiyon öyküsü olan akrabaya sahip olmak sayılabilir (Thebault-Dagher F. ve ark, 2017; Bethune P. ve ark, 1993).

Özellikle yüksek ateşe neden olan viral enfeksiyonlar FK riskini artırır. Çünkü ateş yükseldiği zaman hızla salınan sitokinler normal beyin aktivitesini değiştirerek nöbet eşiğini düşürür ve böylece nöbetleri tetikleyebilir (Thebault-Dagher F. ve ark, 2017; NHS Choices, 2014).

Çocuklarda FK ile güçlü şekilde ilişkisi olduğu bilinen virüsler arasında HHV-6 (human herpes virus tip 6), adenovirüs, influenza ve parainfluenza virüsü sayılabilir (Hall CB ve ark, 1994). Febril konvülsiyonlar ile ilişkili olan en sık enfeksiyonlar ise orta kulak enfeksiyonları, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, suçiçeği ve özellikle rotavirüs ile ilişkili gastroenteritler sayılabilir (NHS Choices, 2014).

Bazı aşıların ve bu aşıların uygulanma zamanlarının FK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı FK riskinde artışa yol açar ve bu aşı 16-23 ay arasında uygulandığında 12-15 ay arasında uygulanmasına göre FK riskini yaklaşık 2.5 kat daha fazla artırır (Maglione MA ve ark, 2014; Rowhani-Rahbar A. ve ark, 2013). Bu nedenle ABD’de bulunan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) KKK aşısının geciktirilmeden 12-15 aylar arasında zamanında uygulanmasını önermektedir. Modern asellüler boğmaca ve influenza aşıları FK riskini anlamlı ölçüde artırmazlar (CDC and Prevention, 2018). Aşılama sonrasında antipiretik uygulanması önerilmemektedir. Çünkü aşının sağlayacağı antikör yanıtında azalmaya neden olmakta ve FK riskinde herhangi bir azalma sağlamamaktadır (Prymula R. ve ark, 2009).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Febril konvülsiyonun erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2-4 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Merkenschlager A., 2002).

Hasta FK geçirmeden önce (preiktal dönem) genellikle yorgun bir halde-dir, huzursuzdur ve ağlar (Merkenschlager A., 2002; Stögmann W., 2002). Febril konvülsiyon genellikle ateş 38°C’yi geçtiğinde meydana gelir, fakat ateşin herhangi bir noktasında meydana gelebilirken, konvülsiyon ateş yükselmesinden hemen önce de meydana gelebilir (Paul S.P ve ark,2012; Department of Health Australia, 2010). Febril konvülsiyon riski ateşin yükselme hızından çok ateşin derecesiyle ilişkilidir ve nöbet eşiği bireysel duyarlılığa ve yaşa göre değişir (Berg AT ve ark, 1995). Yapılan çok katılımlı bir çalışmada FK geçiren

çocukların yaklaşık %75'inin ateşinin 39 °C'yi geçtiğinde, %25'inin ise 40 °C'yi geçtiğinde FK geçirdiği tespit edilmiştir (Siemes H., 2001).

Febril konvülsiyonlar çocukların önemli bir kısmında (%85-90) jeneralize karakterdeyken, az bir kısmında (%10-15) fokal karakterde görülür (Merkenschlager A., 2002; Stögmänn W., 2002).

Febril konvülsiyonların tipik belirti ve bulguları; bilinç kaybı, ağızdan köpük gelmesi, gözlerin yukarı doğru sabit bakması, kol ve bacaklarda istemsiz kasılmalar, cilt renginin bozularak siyanoze veya soluk bir hal almasıdır (Royal College of Nursing, 2013).

Çocuklar FK geçirdikten sonra (postiktal dönem) konfüze, huzursuz veya uyukulu bir halde olabilir ve yaklaşık yarım saat içerisinde tamamen düzelir (Royal College of Nursing, 2013; National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

Febril konvülsiyonlar iki ana gruba ayrılır: Birincisi FK'nın büyük çoğunluğunu (yaklaşık %70) oluşturan ve uzun vadede herhangi bir nörogelişimsel riskleri olmayan basit FK, ikincisi kompleks FK. Bir de febril status epileptikus tanımı vardır ve o da FK'un 20 dakikayı geçmesi ve konvülsiyonu durdurmak için antikonvülsan ilaç kullanılması gereken bir FK türü olarak tanımlanır (Myers K.A. ve ark, 2018). Basit ve kompleks FK'ların klinik özellikleri tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo-1: Basit ve kompleks febril konvülsiyonların klinik özellikleri**

	Basit FK	Kompleks FK
<b>Sıklık</b>	<b>%70</b>	<b>%30</b>
<b>Nöbet tipi</b>	<b>Jeneralize tonik-klonik</b>	<b>Fokal</b>
<b>Nöbet süresi</b>	<b>&lt;10 dakika</b>	<b>&gt;10 dakika</b>
<b>Nöbet sonrası nörolojik bozukluk</b>	<b>Görülmez</b>	<b>Görülür</b>
<b>İlk 24 saatte nöbet tekrarı</b>	<b>Görülmez</b>	<b>Görülür</b>

Febril konvülsiyonların uzun sürmesi ile nöbetin fokal karakterde olması arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bilhassa 1 yaşından küçük çocuklarda FK'lar kompleks karakterde olma ve uzun sürme eğilimindedir. Ayrıca bir çocuk kompleks FK geçirdiğinde bir dahaki konvülsiyonların da kompleks olma olasılığı yüksektir (Stögmänn W., 2002).

## TANI

Febril konvülsiyon nedeniyle çocuk acil servisine getirilen bir hasta hala nöbet geçiriyorsa öncelikle hastanın hayati fonksiyonları stabil hale getirilmeli ve gerekirse antikonvülsan ilaçlar kullanılarak nöbeti durdurulmalıdır (bkz: tedavi).

Çocuk stabil hale getirildikten sonra ateşi, kalp tepe atım hızı, solunum sayısı, kan şekeri ve kapiller dolun zamanı hemen kaydedilmelidir (Royal College of Nursing, 2013; National Institute for Health and Care Excellence, 2013). Hemen sonrasında çocuğun ailesinden veya bakıcısından anamnez alınmalı ve çocuğun detaylı bir nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Anamnezde konvülsiyonun tipi ve süresi, çocuğun son zamanlarda geçirdiği hastalıkları ve antibiyotik kullanım öyküsü, postiktal dönem geçirip geçirmediği ve geçirdiyse süresi, ailede epilepsi ve febril konvülsiyon öyküsü olup olmadığı ve çocuğun aşı takviminde eksik aşısı olup olmadığı detaylıca sorgulanmalıdır.

Febril konvülsiyon geçirmiş veya geçirmekte olan bir çocuğun ateş odağının belirlenmesi ve konvülsiyonun sekonder nedenlerinin dışlanması yaklaşımın en önemli kısmını oluşturmaktadır. Çünkü küçük çocuklarda ensefalit, beyin absesi veya menenjit gibi SSS enfeksiyonları klinik olarak belirtisiz olabilir ve bu nedenle bu tür enfeksiyonlar acilen dışlanmalıdır (Paul S.P., 2012; Paul S.P., 2013).

Basit FK'da özellikle 1 yaşından büyük ve aşıları tam yapılmış çocuklarda rutin laboratuvar tetkiklerine gerek yoktur (Oluwabusi T. ve ark, 2012). Ancak kompleks FK ile gelen veya 1 yaşından küçük olan veya ensefalit ve menenjit gibi ciddi SSS enfeksiyonlarının bulgularını taşıyan çocuklarda laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2013). Bu çocuklarda tam kan sayımı, C-reaktif protein, kan glukozu, kan elektrolitleri, tam idrar analizi, idrar, kan ve dışkı kültürleri bakılmalı ve lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Ancak postiktal dönemde kafa içi basıncının arttığını belirlemek zor olacağı için konvülsiyondan hemen sonra LP yapılmamalıdır (Daniela L. ve ark, 2018).

Enfeksiyon kaynağı tespit edilebilen ve daha önce sağlıklı olan bir çocukta FK'dan sonra EEG gerekli değildir. Ancak kompleks FK geçiren veya nörolojik muayenesinde anormallikler gösteren çocuklarda EEG, beyin MRI, beyin BT veya bu tetkiklerin herhangi bir kombinasyonu uygulanabilir (Paul S.P., 2012; Shah P. ve ark, 2017). Eğer FK sonrası EEG çekilecekse FK'dan en az 48 saat sonra çekilmelidir. Çünkü postiktal elektriksel aktiviteler, anormal elektriksel aktivitelerle karıştırılabilir (American Academy of Pediatrics, 2011).

Febril konvülsiyon, özellikle 18-24 aydan küçük menenjitli çocuklarda menenjitin ilk bulgusu olabilmektedir (American Academy of Pediatrics, 1996). Ancak bu gruptaki çocukların çoğunda meninks irritasyon bulguları siliktir veya yoktur (Van Landingham KE ve ark., 1998). Bu yüzden bilhassa 18 ayın altında ve ilk konvülsiyonu olan çocuklarda LP yapılmalıdır (Merkenschlager A., 2002; American Academy of Pediatrics, 1996). Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda LP endikasyonları tablo-2'de gösterilmektedir (Kafadar İ ve ark, 2004).

**Tablo 2: Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda LP endikasyonları**

18 aydan küçük çocuklar
Komplike febril konvülsiyon
Meninks irritasyon bulgusu/bulguları olması
Postiktal dönemin uzun sürmesi
Febril konvülsiyon geçirmeden önce antibiyotik kullanmış olmak

Febril konvülsiyon düşündüğümüz çocuklarda ayırıcı tanıya da özellikle dikkat edilmelidir. Febril konvülsiyonun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar tablo-3'te gösterilmiştir (Daniela L. ve ark, 2018).

**Tablo 3: Febril konvülsiyonun ayırıcı tanısı**

Ateşli senkop
Ateşli deliryum: Ateş yüksekliğine bağlı akut ve geçici konfüzyon
Refleks anoksik nöbetler: Çocuklar ağrılı durumlar veya şok durumlarında aniden düşebilirler
Nefes tutma atakları: Çocuklar bilinçli olarak nefeslerini tutarlar ve geçici bir süre bilinç kaybı yaşayabilirler
Gelişen epilepsi sendromu: Yüksek ateş nöbetleri tetikleyebilir
Ensefalit, beyin absesi ve menenjit gibi SSS enfeksiyonları
Rigors: Bilinç kaybı olmadan gerçekleşen titreme atakları

## TEDAVİ

Febril konvülsiyon ile gelen çocuklarda yaklaşıma karar vermede en önemli yanıtlar; hangi hastalarda antikonvülsan tedaviye gerek olduğu, tedaviye ne zaman başlanması gerektiği ve bu tedavilerin ne zamana kadar devam ettirilmesi gerektiğidir.

Basit FK ile gelen bir çocuğun ateş odağı belliyse ve klinik durumu iyiye hastane yatışına gerek yoktur. Hastanın çocuk acil servisinde nöbetin sonlanmasından yaklaşık 6 saate kadar gözlem altında tutulmasından sonra taburcu edilebilir. Çünkü çoğu FK 2-3 dakika içinde kendiliğinden sonlanır ve herhangi



bir ilaç tedavisi gerektirmez (Shah P. ve ark, 2017). Ancak hasta çocuk acil servisine getirildiğinde hala nöbet geçirmekteyse, nöbetin süresi 5 dakikayı geçmişse, nöbet tekrarlıyorsa veya status epileptikus gelişmişse antikonvülsan tedavi endikasyonu vardır (Subcommittee on Febrile Seizures, 2011). Eğer hastada kırmızı bayrak semptom ve belirtileri varsa, nöbet sonrası nörolojik bulgu (örn; Todd parezisi) mevcutsa, nöbet uzamışsa, enfeksiyon kaynağı belirlenememiş ve ciddi bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa ve çocuğun yaşı 18 aydan küçükse nöbetin tekrarlama riski yüksektir ve bu nedenle mutlaka çocuk hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekir (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2013; National Institute for Health and Care Excellence, Nice, 2013). Febril konvülsiyon ile gelen bir çocukta kırmızı bayrak semptom ve belirtileri tablo-4'te gösterilmiştir (Daniela L. ve ark, 2018).

**Tablo 4: Febril konvülsiyon ile gelen çocukta kırmızı bayrak semptom ve belirtileri**

Kompleks FK
FK'un durmasından sonra 1 saatten uzun süren bilinç bulanıklığı
Ön fontanelde şişkinlik olması
Kernig, Brudzinski veya ense sertliği gibi meninks irritasyon bulgularının olması
Yaygın peteşiyal döküntüler olması
Ateş ile orantısız taşikardi olması ya da ateş normale geldikten sonra taşikardinin devam etmesi
Oksijen saturasyonunda düşme, takipne, retraksiyon gibi solunum sıkıntısı bulgularının olması

Febril konvülsiyon ile gelen çocuğa akut dönemde yaklaşımın amacı; ateşin nedenini saptamak ve semptomatik tedavi vermek olmalıdır. İntravenöz (İ.V) tedavi için damar yolu açılmalı ve hemen hidrasyon sağlanmalı ve çocuğu rahatlatmak amacıyla ibuprofen veya parasetamol verilmelidir (Paul S.P. ve ark, 2012; National Institute for Health and Care Excellence Nice, 2013). Bazı çalışmalar, parasetamol ve ibuprofen gibi antipiretik ilaçların FK'un tekrarlama riskini azaltmadığını ve bu yüzden çocuğun ateşini düşürmeye çalışılmaması gerektiğini savunmaktadır (Paul S.P. ve ark, 2012; Royal College of Nursing, 2013; Zhang Y.H. ve ark, 2017). Ancak ateşin etyolojisi hızlıca belirlenip tedavi edilmelidir. Otitis media, pnömoni veya tonsillit gibi bakteriyel enfeksiyonların saptanması durumunda uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir (Daniela L. ve ark, 2018).

Antikonvülsan tedavide nöronların GABA-A reseptörlerine bağlanarak etki yapan diazepam ve midazolam gibi benzodiazepinler grubundan ilaçlar kullanılır. Bunlar hızlı etkilerinden dolayı ilk basamak tedavide tercih edilirler. Diazepamın intravenöz dozu 0.1-0.2 mg/kg (max 10mg)'dır ve bu doz aralığı nöbeti sonlandırmada genellikle yeterli olmaktadır. Diazepamın diğer verilmiş

yolları rektal (0.2-0.5mg/kg, max 10mg), intranasal (0.2mg/kg) veya bukkal (0.5mg/kg)'dir (Sadleir LG ve ark, 2007; Millichap JJ, 2018; Kimia AA. ve ark., 2015 ). Midazolam intravenöz olarak 0.15-0.2mg/kg doz aralığında verilebilir (Trinka E. ve ark, 2015). Midazolam diazepam gibi bukkal ve intranasal olarak da kullanılabilir. Ayrıca intramuskuler yoldan da (0.2mg/kg, max 10mg) uygulanabilmektedir (Batra P ve ark, 2011). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında bu ilaçların verilmiş yolları arasında etkinlik açısından belirgin bir fark olmadığı tespit edilmiştir (McTague A ve ark, 2018). Yine bu ilaçların solunum depresyonuna sebep olmaları bakımından verilmiş yolları arasında belirgin bir farklılık olmadığını söyleyebiliriz. Bu ilaçların ilk uygulanmasında yanıt alınmazsa 5-10 dakika içinde doz tekrarı yapılabilir. İkinci dozdan sonra da konvülsiyon durdurulamazsa genel status epileptikus tedavi kuralları uygulanmalıdır (Hampers LC ve ark, 2011) (bkz: Febril status epileptikus).

Çocuk acil servisine FK ile getirilen çocuklarda sıklıkla kullanılan ilaçların genel bilgileri tablo-5'te verilmiştir (Daniela L ve ark, 2018; Çokar AÖ, 2019).

**Tablo 5: Çocuk acil servisinde FK tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar**

İlacın ismi	Dozu	Sıklığı	Veriliş yolu
Parasetamol (asetaminofen)	15mg/kg	4-6 saatlik aralarla	Oral, İ.V., Rektal
Ibuprofen	5-10mg/kg	6-8 saatlik aralarla	Oral
Midazolam	0.15-0.2mg/kg	10dk arayla iki doz verilebilir	İ.V
Diazepam	0.15-0.2mg/kg	10dk arayla iki doz verilebilir	İ.V
Antibiyotikler			İ.V/Oral

Ailelere FK'un genellikle benign bir tablo olduğu ve prognozunun genellikle iyi olduğu hakkında bilgi verilmeli ve kaygılarını gidermeye çalışılmalıdır. Febril konvülsiyon esnasında neler yapmaları gerektiği (çocuğun ağızını açmak için zorlamamak, nefes almasını kolaylaştırmak için yan tarafına çevirmek vb.) ve konvülsiyonun uzaması durumunda hastaneye gelmeleri gerektiği ailelere anlatılmalıdır (Çokar AÖ, 2019).

## REKÜRRENS

Febril konvülsiyon geçiren bir çocuğun tekrar FK geçirme riski yaklaşık %33 olarak bildirilmektedir. İlk FK sonrası çocuğun tekrar FK geçirmesi için sahip olduğu risk faktörleri tablo-6'da gösterilmiştir (Dustin K.S. ve ark, 2019).

Çocuğun geçirmiş olduğu ilk FK'un basit veya kompleks olması ile tekrarlama riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Berg AT ve ark, 1997).

**Tablo 6: İlk FK sonrası tekrar FK görülmesi için risk faktörleri**

Ateşin başlangıcı ile konvülsiyon arasında 1 saatten az zaman geçmesi
Çocuğun yaşının 18 aydan küçük olması
Febril konvülsiyon geçirdiğinde ateşin derecesinin 40 °C'nin altında olması
Birinci derece akrabalarda FK öyküsü varlığı

Çocuk yukarıda verilen herhangi bir risk faktörüne sahip değilse 2 yıl içerisinde tekrar FK geçirme riski %14, bir risk faktörü varsa %24, iki risk faktörü varsa %32, üç risk faktörü varsa %63 ve dört risk faktörü varsa %75 olarak bulunmuştur (Berg AT ve ark, 1997).

## ÖNLEME

Febril konvülsiyonların tekrarlamasını önlemek amacıyla birçok ilaç denenmiştir. Fakat bu ilaçların fayda-zarar hesaplaması iyi yapılmalıdır.

### Aralıklı (İntermittan) Profilaksi

Bu amaçla özellikle diazepam veya klobazam olmak üzere benzodiazepinler kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada ateş yükselmeye başladığında diazepamın oral veya rektal yoldan 0.3-0.5mg/kg dozunda (max 10mg) aralıklı olarak verilmesinin FK tekrarını önlediği gösterilmiştir (Singhi PD ve ark, 2001). Ateşin birinci günü 8 saat aralıklarla, ikinci günü 12 saat aralıklarla olmak üzere tüm ateşli dönem süresince maximum 4-5 doz diazepam verilebilmektedir (Pavlidou E ve ark, 2006; American Academy of Pediatrics, 2008). Klobazamın 2 gün boyunca 0.3-1mg/kg/gün dozunda aralıklı olarak verilmesinin de FK tekrarını önlediği saptanmıştır (Manreza ML ve ark, 1997). Yapılan bir çalışmada diazepam alan çocukların klobazam alan çocuklara göre tekrar FK geçirme risklerinin yaklaşık 2.6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca klobazamın diazepam ile karşılaştırıldığı zaman daha etkili ve güvenli olduğu, iritabilite, ataksi ve sedasyon gibi yan etkilere daha az neden olduğu saptanmıştır (Sattar S ve ark, 2014).

### Sürekli (Continuous) Profilaksi

Bu amaçla genellikle fenobarbital (3-5mg/kg) veya sodyum valproik asit (15-60mg/kg) tercih edilmektedir. Her iki ilacın da basit FK'ın tekrar etmesini önlemede etkili oldukları bulunmuştur. Ancak yan etkileri ve FK'ın benign se-

yirli olmaları nedeniyle sürekli profilakside kullanımları bazı özel vakalar hariçinde tavsiye edilmemektedir (Rantala H ve ark, 1997). Fenobarbitalin özellikle davranış ve kognitif fonksiyonlar üzerine yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Kohrman MH ve ark, 1990). Valproik asit ise nadiren ölümcül hepatotoksisteye, gastrointestinal şikayetlere, trombositopeniye ve pankreatite neden olabilmektedir (Lynch BA ve ark, 2004).

## **FEBRİL STATUS EPİLEPTİKUS**

Hastaya benzodiazepinlerin verilmesine rağmen nöbetlerinin tekrarlama-sı veya uzun sürmesi durumları febril status epileptikus olarak değerlendirilmeli ve genel status epileptikus tedavi protokolü uygulanmalıdır. Bu amaçla fenitoin veya fenobarbital İ.V olarak 20mg/kg dozunda verilebilirler ve 10 dakika sonra konvülsiyonun devam etmesi durumunda fenitoin İ.V olarak 5-10mg/kg do-zunda tekrar verilebilir. Febril status epileptikusta fenitoin ve fenobarbital dışın-da levetirasetam (20-60mg/kg) veya valproik asit (20-40mg/kg) de tedavi seçe-nekleri arasındadır (Wilfong A, Waltham MA).

## **PROGNOZ**

Populasyona dayalı bir kohort çalışmasında basit FK geçiren çocukların genel nüfusla karşılaştırıldığında mortalitede bir artış olmadığı görülmüştür. Kompleks FK geçiren çocukların ise genel nüfusla karşılaştırıldığında 2 yıl için-de ölüm oranları 2 kat daha yüksek bulunmuştur, bunun da FK sonrası takip eden süreçte gelişen epilepsi veya nörolojik anormalliklere sekonder gerçekleş-tiği belirtilmiştir (Vestergaard M ve ark, 2008).

Febril konvülsiyon geçiren çocukların epilepsi geliştirme riskleri takip eden ilk 5 yılda en yüksek iken daha sonraları bu riskin azaldığı bildirilmektedir (Nelson KB ve ark, 1976). Basit FK geçiren bir çocuk 7 yaşına geldiğinde aynı yaştaki FK geçirmemiş bir çocuğa göre 2-4 kat daha fazla, kompleks FK geçir-miş çocuğun ise yaklaşık 8 kat daha fazla epilepsi gelişme riskine sahip olduğu tahmin edilmektedir (Pavlidou E ve ark, 2013). Tablo-7'de FK sonrası epilepsi gelişme riskini artıran risk faktörleri gösterilmiştir (Annegers JF ve ark, 1987; Pavlidou E ve ark, 2013).

**Tablo 7: Febril konvülsiyon sonrası epilepsi gelişmesi için başlıca risk faktörleri**

Kompleks febril konvülsiyon geçirmiş olmak
Konvülsiyonun başlaması ile ateşin başlangıcı arasında 1 saatten az zaman geçmiş olması
Ailede epilepsi öyküsü olması
Konjenital santral sinir sistemi anomalisi olması
İlk febril konvülsiyonu 3 yaşından sonra geçirmiş olmak

İngiltere’de yapılan prospektif bir kohort çalışmasında basit veya kompleks FK öyküsü olan çocuklar ile herhangi bir FK öyküsü olmayan çocuklar karşılaştırıldığında; çocukların 10 yaşlarına geldikleri zaman akademik ilerleme, davranış ve zeka düzeyi açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Verity CM ve ark, 1998).

## Referanslar

- American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the longterm management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121:1281-6.
- American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic Evaluation of the Child with a Simple Febrile Seizure. *Pediatrics* 2011, 127, 389–394. [CrossRef] [PubMed]
- American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement Subcommittee on Febrile Seizures. The Neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97(5): 2-7.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987;316(9):493-498.
- Apak S. *Pediyatrik Epileptoloji ve Antikonvülsif ilaç tedavisi*. 1. baskı. İstanbul, Sanal Matbaacılık, 1986; 9
- Batra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2011; 44:35-9.
- Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151(4):371-378.
- Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995;36(4):334-341.
- Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child*. 1993;147(1):35-39.
- Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. Vaccine safety. Childhood vaccines and febrile seizures. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/febrile-seizures.html>. Accessed September 30, 2018.
- Chung, S. Febrile seizures. *Korean J. Pediatr*. 2014, 57, 384–395. [CrossRef] [PubMed]
- Çokar AÖ. *Febril konvülsiyon tedavisi*. Bora İH, editör. *Epilepside Tedavi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-6.
- Daniela L, Elisabetta M, Susanna E. Management of Pediatric Febrile Seizures. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018;15:2232.
- Deng, H.; Zheng, W.; Song, Z. The genetics and molecular biology of fever-associated seizures or epilepsy. *Expert Rev. Mol. Med*. 2010, 20, e3. [CrossRef] [PubMed]
- Department of Health Australia. Emergency Department Factsheets: Febrile Convulsions in Children. 2010. Available online: <https://search.proquest.com/openview/3e1d51ff3d832faf730300c4baf03f56/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2042236> (accessed on 11 October 2018).
- Dustin K.S, Kerry P.S, Molly B. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *American Family Physician* 2019;99(7):445-50.

- Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A, Stene J. A genetic study of febrile convulsions. *Neurology* 1970; 20(9): 909-17.
- Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994;331(7):432-438.
- Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2011; 29:83-93.
- Hartmut S. Unkomplizierte und komplizierte fieberkrämpfe. Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie Leitlinien. AWMF online 1999; Nr. 022/005.
- Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester Minnesota, 1935- through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
- ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-8.
- Kafadar İ, Hahn A, Neubauer BA. Febril Konvülsiyona Güncel Bakış. *Türk Aile Hek Derg* 2004;8(1):34-40.
- Kimia AA, Bachur RG, Torres A, Harper MB. Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Curr Opin Pediatr* 2015;27(3):292-7.
- Kohrman MH, Hayes MS, Kerr SL, Langas TJ, Cohen ME. Phenobarbital for febrile seizures. *N Engl J Med.* 1990;323:484.
- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:9861-6.
- Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* 2014; 134(2):325-337.
- Manreza ML, Gherpelli JL, Machado Hairtel LR, Pedreira CC, Heise CO, Diament A. Treatment of febrile seizures with intermittent clobazam. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997;55:757-61.
- McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1: CD001905.
- Merkenschlager A. Therapeutische und diagnostische leitlinien beim fieberkampf im kindesalter. *Kinder - und Jugendmedizin* 2002;6:37-40.
- Mewasingh, L.D. Febrile Seizures: Clinical Evidence. 2010. Available online: [www.tinyurl.com/nketvst](http://www.tinyurl.com/nketvst) (accessed on 11 April 2017).
- Millichap JJ. Treatment and prognosis of febrile seizures. In: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA (Accessed on Mar 09, 2018)
- Myers, K.A.; Scheffer, I.E.; Berkovic, S.F.; ILAE Genetics Commission. Genetic literacy series: Genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord.* 2018, 20, 232–238. [PubMed]
- National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries: Febrile Seizures; NICE: London, UK, 2013.

- National Institute for Health and Care Excellence. *Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger Than 5 Years of Age*; Clinical Guideline No 160; Nice: London, UK, 2013.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med.* 1976;295:1029-33.
- Neubauer B, Sander T. Idiopatischen epilepsien mit komplexem vererbungsmuster. *Zeitsch Epileptol* 2001;3(14):109-14.
- NHS Choices. *Febrile Seizures—Causes.* 2014. Available online: [www.nhs.uk/Conditions/Febrileconvulsions/Pages/Causes.aspx](http://www.nhs.uk/Conditions/Febrileconvulsions/Pages/Causes.aspx) (accessed on 11 April 2017).
- Oluwabusi, T.; Sood, S.K. Update on the management of simple febrile seizures: Emphasis on minimal intervention. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012, 24, 259–265. [CrossRef] [PubMed]
- Paul, S.P.; Blaikley, S.; Chinthapalli, R. Clinical update: Febrile convulsion in childhood. *Community Practitioner.* 2012, 85, 36–38. [PubMed]
- Paul, S.P.; Eaton, M. At a glance: Febrile convulsion in children. *J. Fam. Health Care* 2013, 23, 34–37. [PubMed]
- Paul, S.P.; Chinthapalli, R. Rational approach to management of febrile seizures. *Indian J. Pediatr.* 2013, 80, 149–150. [CrossRef] [PubMed]
- Pavlidou E, Tziritidou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long- term prospective controlled study. *J Child Neurol.* 2006;21:1036-40.
- Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrileseizures. *Epilepsia.* 2013; 54(12):2101-7.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9698):1339-1350.
- Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr.* 1997; 131:922-5.
- Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, et al. Effect of age on the risk of fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr.* 2013;167(12):1111-1117.
- Royal College of Nursing. *Caring for Children with Fever.* RCN Good Practice Guidance for Nurses Working with Infants, Children, and Young People; RCN: London, UK, 2013.
- Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ.* 2007;334(7588):307-11.
- Sattar S, Saha SK, Parveen F, Banu LA, Momen A, Ahmed AU, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh medical journal: MMJ.* 2014;23(4):676-85.
- Shah, P.; James, S.; Elayaraia, S. EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 10, CD009196. [CrossRef] [PubMed]
- Siemes H. *Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen.* Stuttgart, Thieme Verlag, 2001: 165-80.
- Singhi PD, Srinivas M. Febrile seizures. *Indian Pediatrics* 2001. 21;38(7):733-40.
- Stögmann W. Fieberkrämpfe. *Päd Praxis* 2002; 60(4): 591-6.



- Subcommittee on Febrile Seizures. Clinical practice guideline-febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011; 127:389-94.
- Tejani, N.R. Febrile Seizures. 2015. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/801500-overview> (accessed on 11 October 2018)
- Thébaault-Dagher F, Herba CM, Séguin JR, et al. Age at first febrile seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Res*. 2017;135:95-101.
- Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs*. 2015; 75(13):1499-521.
- Tsuboi T. Genetic aspects of febrile seizures. *Hum Genet* 1977; 38(2): 169-73.
- Van Landingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic Resonance Imaging Evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998; 43(4): 413-26.
- Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1723-1728.
- Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, Pedersen CB, Olsen J, Christensen J. Death in children with febrile seizures: a populationbased cohort study. *Lancet*. 2008;372(9637):457-463.
- Wilfong A. Management of convulsive status epilepticus. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA
- Zhang, Y.H.; Burgess, R.; Malone, J.P.; Glubb, G.C.; Helbig, K.L.; Vadlamudi, L.et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology* 2017, 89, 1210–1219. [CrossRef] [PubMed]



# DENTAL İMPLANTLARDA HEMEN YÜKLEME (IMMEDIATE LOADING)

*Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer Aslan<sup>1</sup>*

## Giriş

Dental implantlar, tamamen yada kısmen dişsiz hastaların tedavisinde kullanılan yapay diş kökleridir. Dental implant tedavisinin başarısında ve bu başarının devamında koşul osseointegrasyonun sağlanmasıdır. Osseointegrasyonun gerçekleşmesinde; uygun materyal seçimi, atravmatik cerrahi, yeterli hacim ve yoğunlukta kemik, aseptik operasyon ve protezin yükleme zamanı gibi faktörler rol oynar (Buser et al. 1997; Becker et al. 1997; Astrand et al. 1996; Albrektsson et al. 1986). İlk olarak Branemark ve arkadaşları tarafından önerilen osseointegrasyonun en önemli şartı; implantın iyileşme döneminde stressiz, üzerine yük gelmeden beklenmesidir (Brånemark et al. 1977). Brånemark'ın geleneksel protokolü iki aşamalıdır. Buna göre birinci aşamada doku açılır, implanta yerleştirilir ve kapatılır. Alt çene için 3 ay, üst çene için 6 ay bekledikten sonra doku açılır ve ancak o zaman yükleme yapılabilir. Bu yaklaşımın arkasındaki mantığa göre fonksiyonel kuvvetler nedeniyle erken iyileşme döneminde implant-kemik arayüzünde fibröz doku oluşmakta ve bu da osseointegrasyona engel olmakta dolayısıyla da başarısızlığa neden olmaktadır. Bu yükleme koşulu, günümüzde de sıklıkla kullanılan "geleneksel yükleme" olarak adlandırılır (Babbush CA 1986).

Son yıllarda, implant teknolojisindeki ilerleme ve kemik biyolojisinin daha iyi anlaşılması, implant cerrahisi protokollerinin ve protetik planlamanın evrimine neden olmuştur. Bekleme süresi boyunca hastalarda estetik ve fonksiyonel eksiklikten dolayı oluşan memnuniyetsizlik nedeniyle toplam tedavi süresini kısaltmak, hastaların fonksiyon ve estetik gereksinimlerini karşılamak için erken yükleme (early loading) ve anında yükleme (immediate loading) protokolleri ortaya çıkmıştır.

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Orcid Numarası: 0000-0002-2418-9472, Dental İmplantoloji, Mail adresi: muzaffer.aslan@istun.edu.tr

Dental implantların hemen yüklenmesine ilişkin ilk raporlar, 1960'ların başlarında Dr. Leonard Linkow tarafından sunulmuştur. Dr.Linkow, mandibula interforaminal bölgede uyguladığı 4 adet silindirik ve blade implantları bir splint bar ile birbirine bağlamış ve üzerine sabit bir restorasyon yapmıştır. 122 hastaya uyguladığı toplam 415 implantı 72 ay takip etmiş ve başarı oranını %92,34 olarak rapor etmiştir. Sonrasında yaptığı bir yayında da 20 yıllık başarı oranının hala %92 olduğunu belirtmiştir (Adell ve ark., 1970).

Schnitman ve meslektaşları immediat sabit protez üzerine yaptıkları çalışmada dişsiz mandibulada interforaminal bölgeye 5 veya 6 implant, foramenlerin distaline de birer implant yerleştirdi. Distaldeki iki implantla anteriordaki bir implantı sabit bir restorasyonla birbirine bağladı. Diğer implantları da kontrol grubu amacıyla doku altında kapalı bıraktı. Yazarlar tarafından çalışmanın sonunda implant başarısında yükleme prosedürün farklılık oluşturmadığı belirtildi (Schnitman ve ark. 1990).

Sunulan çalışmalardaki farklı başarı oranları, yükleme zamanlarındaki farklılıklara ve protez tipine bağlı fonksiyon çeşitliliklerine bağlayan Brånemark, "Aynı gün diş" konseptini sunarak takip eden dönemde bir konsensus oluşmasını sağlamıştır. Buna göre mandibulaya standart metodoloji ile yerleştirilen implantlar sabit bir prefabrike protez ile birbirine bağlanmaktaydı. Çalışmanın 6-36 aylık takip sonuçlarına göre başarı oranı % 98 olarak rapor edildi. İlk konsensus Spanish Society of Implantology (SEI) tarafından 2003 yılında ortaya konmuş ve immediate yükleme (Immediate Loading) kavramı terminolojiye girmiştir (Aparicio, 2003).

Immediate yükleme ile ilgili yayınlarda dikkat çeken nokta, belirli kriterlerin sağlanmasının gerekliliğidir. Her ne kadar hemen yükleme ile ilgili kriterler kişiye göre ve cerrahi işlem sırasındaki değerlendirmeye göre değişse de bazı şartların yerine getirilmesi gerekir. Hemen yükleme yapılabilmesi için gerekli şartları şu şekilde sınıflandırabiliriz (Morton ve ark. 2004) :

- 1) İmplantın primer stabilitesi
- 2) İmplant materyalinin özellikleri
- 3) Protez tasarımı
- 4) Hasta ile ilgili faktörler

### **İmplantın Primer Stabilitesi**

İmplantın hemen yüklenmesinde en önemli belirleyici faktör prime stabilitedir. Yeterli primer stabilitesi olmayan bir implantın çevresinde yükleme-ye bağlı fibröz doku oluşumu gösterilmiştir (Szmukler-Moncler ve ark., 1998).

Primer stabilitenin ölçülmesinde kullanılan çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu ölçümler dikkate alınarak belli stabilite değerinin üzerindeki implantların hemen yüklenmesi önerilmektedir. Bu metodlardan klinik kullanımı olanlar yerleştirme torku ve rezonans frekans analizi olarak özetlenebilir (Glauser ve ark., 2001). Yerleştirme torku, implantın açılan yuvaya yerleştirilmesi esnasında kemiğin gösterdiği dirençtir ve de N/cm cinsinden değerlendirilir. Literatürdeki bu konu ile ilgili pek çok çalışmada hemen yüklenmesi düşünülen implantın 30 N/cm veya üstü tork değerine sahip olması gerektiği vurgulanmaktadır. Aksi halde implanta gelecek yüklerin implantta 100 µm'dan fazla mikro hareket oluşturacağı ve bununda fibröz doku oluşumu için bir neden olduğu belirtilmektedir (Cannizzaro ve ark., 2003). Rezonans frekans yöntemi ise diş hekimliğinde yeni yeni uygulanmaya başlanmasına rağmen, son yıllarda yapılan hemen yükleme ile ilgili pek çok çalışmada kullanılmaktadır. Bu yöntemle implant-kemik kompleksinin sıklığı cihazdan elde edilen implant stabilite katsayısı (ISQ) değeri ile ölçülür. Hemen yükleme yapılacak bir implantta bu değer 60-65 ISQ'nün üzerinde olması istenmektedir (Degidi ve ark., 2004).

Cerrahi operasyon sırasında aşırı ısı oluşumuna ve cerrahi travmaya neden olmadan, implant ve implant yuvası çapı arasındaki orana bağlı kalarak (firmanın önerdiği protokole uyulması) veya kemiğin yoğunluğuna bağlı olarak literatürde önerilen modifikasyonlar gerçekleştirilerek yeterli primer stabilite elde edilebilir. Bununla birlikte, yeterli primer stabilite elde edebilmek için çok dar çapta açılmış yuvaya geniş çaplı implant yerleştirilmemelidir. Bu durum kemikte mikro çatlaklara neden olur ve osseonekroza bağlı başarısızlık gelişebilir (Misch, 1999).

Klinik olarak hemen yüklemenin başarısında implantın yerleştirildiği kemiğin yoğunluğu önemli rol oynar. Kompakt kemiğe yerleştirilen bir implantın primer stabilitesi daha yüksektir (Friberg ve ark.,1995). Geleneksel yükleme protokollerinde bile, yoğunluğu az olan kemikte implant başarısızlığının daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Hemen yükleme için kemik hacmi de etkili faktörlerden biri olabilir. Hemen yükleme için gerekli implantın uzunluğunun 10mm'den uzun, çapının ise 4mm veya 4mm'den geniş olması önerilmektedir. Bu boyutlardaki implantların yerleştirilebileceği uygun hacimdeki kemik primer stabilitenin sağlanmasında katkı sağlar (Jaffin ve ark., 1991).

### **İmplantın Özellikleri**

Son 20 yıl içerisinde pek çok implant tasarımı geliştirilmiş ve klinik olarak test edilmiştir. Genel olarak, düşük travmalı cerrahi işlem ve hassas yerleştirme ile primer stabilizasyon sağlanırsa, her türlü tasarımda osseointegrasyon ger-

çekleşebilir (Schenk, Buser, 1998). Ancak tedavinin öngörülebilirliği, osseointegrasyonun her seferinde gerçekleşip gerçekleşmediği ve uzun dönem fonksiyonel yük altında devamlılığı düşünüldüğünde tasarım önem kazanır. Günümüz implant uygulamalarında, vidalı tip silindirik implantlar tercih edilmektedir. Bu implantların silindirik yivsiz (press-fit) implantlara göre 2 önemli avantajı vardır. Bunlar, implant yivlerinin primer stabiliteyi artırması ve osseointegrasyon süreci içinde mikrohareketi engelleyerek implanttan çevre dokulara yük iletimini sağlamasıdır. Pürüzlü implant yüzeyleri kemik-implant arayüz temasını arttırmaktadır. Pürüzlü implantların kesme dayanıklılığı düz yüzeylere göre 5 kat daha fazladır. Ayrıca, implantı geri çıkarmak için gereken tork değerleri pürüzlü implantlar için daha yüksektir. İmplantın yüzey pürüzlen-dirmesi her ne kadar ilk bakışta primer stabiliteyi etkilemiyor gibi gözükse de erken dönem kemik iyileşmesini, implant çevresinde kemik oluşumunu belirgin şekilde pozitif yönde etkilemektedir (Wennerberg ve ark., 1995).

### **Protez Tasarımı**

İmplantların birbirine splintlenmesi primer stabilitenin artmasını sağlayacağından hemen yükleme protokolünde bu tür bir protetik yaklaşım göz önüne alınmalıdır (Tarnow ve ark., 1997), (Spiekermann ve ark., 1995). Literatürde, yapılacak geçici protezde kantilever uzantıların olmaması önerilmektedir. Kantilever uzantıları son implantta aşırı kuvvet birikimine neden olmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda tek diş implantlarında yüksek başarı ile hemen yüklenebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Calandriello ve ark., 2003) Üst anterior estetik bölgede ve alt -üst posterior diş bölgelerine (premolar ve molar) yerleştirilmiş tek diş implantların cerrahiden hemen sonra üzerine geçici restorasyon yapılarak yüklenmesi protokolü yaygınlaşmaktadır. Bu protokolde iki tip uygulama öne çıkar. Yapılan restorasyonun tam okluzal kontaklı olması ya da karşıt diş ile temasa gelmemesidir. İki yaklaşım açısından başarı oranında fark olup olmadığı tartışma konusudur. Ancak bu konudaki literatüre göre non-fonksiyonel hemen yüklemenin tek dişlerde fonksiyonel yüklemeye göre daha başarılı olduğu dikkati çekmektedir (Cannizzaro ve ark., 2003).

### **Hastaya Bağlı Faktörler**

Hemen yüklemeye başarı, implanta gelecek yüklerin kontrol edilebilmesine bağlıdır. Fonksiyon sırasında implanta gelecek vertikal kuvvetler, oblik ve horizontal kuvvetlere göre implantın stabilitesine daha az zararlıdır. Bu nedenle, brüksizm ve okluzal aşırı yükleme hemen yükleme için kontrendike şartlar olabilir (Ganeles ve ark., 2001).

Osteoporoz, hiperparatiroidizm gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren rahatsızlıklar, implant yara iyileşmesini etkileyebilir. Çeşitli insan çalışmaları, osteoporozlu kişilerde iyileşme döneminin ardından yüklenen implantların, uzun yıllar başarı ile fonksiyon gördüğünü göstermiştir (Becker ve ark., 2000). Ancak hiperparatiroid, kontrol altına alınmamış diyabet, osteoporoz gibi hastalığı bulunan bireylerde hemen yükleme ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Bu tür faktörlerin, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği ve bu yüzden hemen yükleme protokollerinin bu hastalarda önerilmemektedir (Friberg ve ark., 2001).

### **Sonuçlar**

- 1- Hemen yüklenmesi düşünülen implantın primer stabilitesi yeterli olmalıdır.
- 2- Kemik yoğunluğu az olduğu durumlarda yeterli primer stabilite elde etmek için modifiye cerrahi teknikler kullanılabilir.
- 3- Hemen yükleme protokolü uygulanacağı zaman, 4mm veya daha geniş çaplı, 10mm veya daha uzun implantlar tercih edilmelidir.
- 4- Vidalı tip ve yüzeyi pürüzlendirilmiş implantların kullanımı avantaj sağlar.
- 5- Risk faktörleri gözden geçirilmeli ve yüksek risk taşıyan hastalarda hemen yükleme protokolleri uygulanmamalıdır.

### **Diş Çekimi Sonrası İmmediate İmplantasyon ve Yükleme**

Diş çekimi sonrası hemen implant uygulaması (İmmediate İmplantasyon) ve erken yüklenmesi fikri hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için ortaya çıkmış bir kavramdır (Covani ve ark. 2006). İmmediate implantasyon ve yükleme iyileşme süresini kısaltır, cerrahi seans sayısını ve hastanın morbiditesini azaltır. Çekim sonrası soket çevresinde oluşan kemik rezorpsiyonunu sınırlar ve klinisyenin peri-implant yumuşak dokuyu şekillendirmesine izin verir. Bununla birlikte soket çevresindeki kemik ince ise implant ve soket arasındaki boşluk geniş olur. Bu da stabiliteyi ve osseointegrasyonu kötü etkiler. Bunun yanında yeni çekim soketinde iyileşmenin erken fazı daha hızlı olur (Li ve ark. 2017; Pei ve ark., 2017) Barone ve arkadaşları tarafından yapılan 7 yıllık klinik çalışmada immediate implantasyonun başarı oranını %94,6 olarak bildirmişlerdir (Barone ve ark. 2016). Yazarlar daha iyi klinik sonuçlar ve uzun dönemde stabil doku koşulları sağlaması nedeniyle immediate implantasyonu ve yüklemeyi önermişlerdir. Del Fabbro ve arkadaşları tarafından hazırlanan 2015 meta-analizi çalışmasında iyileşmiş kemiğe yerleştirilen implantların, çekim sonrası hemen

yerleştirilen ve yüklenen implantlara göre daha yüksek sağkalım oranı bildirmişlerdir (%99,4 - %95,6). Ancak immediate yerleştirilen implantlar mükemmel bir prognoz sergilemiştir. Bu nedenle toplam tedavi süresinin azaltılması ve yüksek hasta memnuniyeti nedeniyle bu klinik yaklaşım güvenli denebilir (Del Fabbro ve ark. 2015). 2017 yılında sunulan bir araştırmada immediate yükleme ile geleneksel yükleme karşılaştırılmıştır ve sağkalım oranları ile marjinal kemik kaybı yönünden arada fark bulunamamıştır. Resim 1ve 2'de diş çekimini takiben uygulanan immediat implantasyon ve immediat yükleme vakasının aşamaları görülmektedir.

### **Tam Ark Proteziyle Hemen Yükleme**

Thomason ve çalışma arkadaşları tarafından total dişsiz hastaların rehabilitasyonunda implant destekli protezler, klasik hareketli protezlere göre hasta yaşam kalitesini önemli oranda geliştirmiş, daha fazla memnuniyet oluşturmuştur (Thomason ve ark., 2007). Dişsiz çenelerde uygulanan implant destekli protezler için yükleme protokolleri klinik etkinlik açısından değerlendirildiğinde, yaşam kalitesindeki artış ve daha çabuk oral fonksiyona dönüş açısından immediate yükleme öne çıkmaktadır. Papaspyridakos ve arkadaşları tarafından dişsiz mandibuladaki implant destekli ful ark protezlerin sağkalım oranları üzerine yapılan çalışmada, immediate yükleme protokolünün sonuçlar üzerinde hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (Papaspyridakos ve ark. 2014). Niedermaier'in çalışmasında 380 hastanın 7 yıllık takibinde sağkalım oranı maksillada %96 iken mandibulada %98,2 olarak bulunmuştur (Niedermaier ve ark. 2017). Ayrıca osteoporotik ve sigara içen hastalarda daha düşük oranlar kaydedilmiştir. Maksillanın yapısı mandibulaya göre daha trabeküler olduğu için immediate yükleme protokolünde daha dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, mandibula ve maksilla arasındaki hayatta kalma oranları arasında önemli farklılık yoktur. Bildirilen sağkalım oranı sabit tam ark protezde immediate yüklenen implantlar için maksillada %87.5 ile %99.2 arasında değişir (Peñarrocha-Oltra ve ark., 2014). En çok bildirilen komplikasyon geçici protezin kırılması ile sınırlıdır ve bu da genellikle önceden var olan bruksizm ile ilişkilidir (Cercadillo-Ibarguren ve ark. 2017). 2014 yılında De Bruyn konuyla ilgili yaptığı çalışmada total dişsiz çenelerde immediate yükleme ile dört veya daha fazla implant yerleştirildiğinde, mandibulada implant başarısızlığı %0-3,3'tür. Maksilla, dört ila altı implant ile %7.2'ye varan başarısızlık oranı gösterirken, implant sayısı artındığında bu oran %3,3'e düşmektedir (De Bruyn ve ark. 2014). Resim 3 ve 4'de maksilla ve mandibulada tam ark protezi ile immediat yükleme aşamaları gösterilmiştir.



## Zigomatik İmplantlar ile İmmediate Yükleme

Diş çekimi sonrası oluşan kemik rezorpsiyonları ve maksiller sinüs pnömatizasyonu nedeniyle maksillada ileri derecede atrofik durumlar olmaktadır ve bu da implant cerrahisini sınırlamaktadır.

Atrofik maksillada kemik hacmini tekrar kazanabilmek için sinüs lifting gibi kemik greftleme teknikleri uygulanabilmektedir (Esposito ve ark. 2014). Ancak bu prosedürler hastaya ikinci bir cerrahi işlem ve morbidite oluşturmaktadır. Ayrıca implantların ve final protezin yapımı önemli bir süre geçmesi gerekmektedir. Büyük çaplı rekonstrüksiyon prosedürlerine göre daha az invaziv olan zigoma implantları ile atrofik maksillayı restore etmek mümkündür. Dört adet zigoma implantı ile veya 2 adet zigoma 2 adet de standart implant ile atrofik maksilla restore edilip immediate olarak yüklenebilmektedir.

Literatür gözden geçirildiğinde 1541 zigoma implantında sağkalım oranı %97,8 olarak bulunmuştur (Goiato ve ark. 2014). Zigomatik implantların yüzeyleri prime stabiliteyi arttıracak şekilde yapıldığı için immediate yüklemeye gayet başarılı sonuçlar vermiştir. Wang ve arkadaşları yaptığı bir literatür incelemesinde dört zigoma implantı ile immediate yüklenerek yapılan protez sistemlerinde sağkalım oranının %95,8 ile %100 arasında değiştiğini göstermişlerdir (Wang ve ark. 2015).

2017'de Agliardi, zigomatik implantlarla restore edilen vakaların 6 yıllık takibinde yüksek oranda estetik, fonasyon ve hasta memnuniyeti ile birlikte %100 oranında da sağkalım rapor etmişlerdir (Agliardi ve ark. 2017). Zigomatik implantların dezavantajı; tedavi başarısı için gelişmiş bir cerrahi tekniğe ihtiyaç duyulması ve operasyon öncesinde de dikkatli bir bilgisayarlı tomografi taramasının gerekli olmasıdır.

Resim 5 ve 6'da zigomatik implantlar kullanılarak yapılan bir immediate yükleme vakası aşamaları görülmektedir.

## All-on-Four Tedavi Konsepti ve İmmediate Yükleme

Uzun süre dişsiz kalmış olan çenelere genellikle implant yerleştirilmesi zordur. Atrofik çenelere daha az sayıda implant yerleştirilerek noninvaziv bir yöntemle rehabilite etmenin bir yolu all-on-four sistemidir. Bu sisteme göre anterior bölgeye iki adet düz implant posterior bölgeye de iki adet açılı implant yerleştirilir (Maló ve arkadaşları 2003). Distal implantların eğik uygulanması protezdeki kantilever uzunluğunu azaltıp sonucunda da peri-implant kemik stresini azaltır (Horita ve ark. 2017). Dişsiz mandibulada dört implantla uygulanmış sabit protezler uzun vadede daha çok sayıda implant kullanılarak yapı-

lan protezlerle benzer sonuçlar göstermiştir (Gallucci ve ark. 2009). Son yıllarda yapılan çalışmalarda all-on-four konseptinde implant başarı oranı %94,8 - %100 arasında, sağkalım oranı ise %97,6 - %100 arasında değişen rakamlarda bulunmuştur (Soto-Penalosa ve ark. 2017). Yeterli primer stabilitenin olması yüklemenin ilk yılındaki sağkalım için oldukça önemlidir. Bu primer stabilite de implantın yerleştirme torku ile ilgilidir (Anitua ve ark.). Her ne kadar yerleştirme torku primer stabilite için çok önemli olsa da kemiği elastik sınırını aşacak kadar yüksek olursa da kemikte aşırı sıkışmaya ve nekroza neden olabilir. Bu nedenle all-on-four sisteminde implant yerleştirirken klinisyenler çok dikkatli olmalıdır (Marconcini ve ark. 2018). Resim 7 ve 8'de all-on-four konsepti aşamaları görülmektedir.

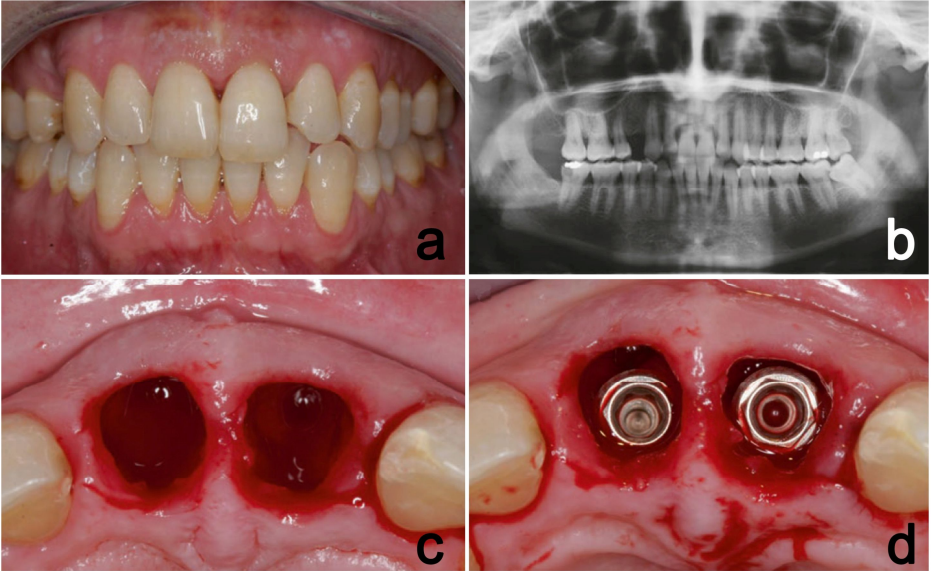
### Hemen Yüklenen Tekli İmplantlar

Yan 2016 yılında anterior maksillaya immediate ve geleneksel yükleme ile uygulanan tek diş implantlar üzerinde karşılaştırmalı bir çalışma yayınladı. Sonuçlara göre; implant çevresi sert ve yumuşak dokuda, marjinal kemik kaybı değerlerinde, dişeti papili, kemik kaybı ve implant çevresi yumuşak doku görünümleri açısından anlamlı bir farklılık görülemedi (Yan ve ark. 2016). Yine 2016'da Weigl ve Strangio immediate yüklemenin 31,2 aylık takip sonunda başarı oranını %97,96, sağkalım oranını da %98,25 olarak bulmuşlardır (Weigl ve Strangio 2016). Bazı araştırmacılar olası kemik ve yumuşak doku çekilmelerine karşı koymak için otojen ve heterojen kemik grefti, bağ dokusu kullanımı ve flepsiz cerrahi gibi önerilerde bulunmuştur (Barone ve ark. 2016). Posterior mandibulaya yerleştirilen tek diş implantlar üzerinde yapılan bir çalışmada; marjinal kemik kaybı ve implant sağkalım oranları yönünden immediate ve geleneksel yükleme arasında fark bulunamamıştır (Moraschini ve Porto Barboza 2016). Tek diş implant uygulamalarında immediate yükleme okluzal temaslı veya okluzal temassız olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Son yıllarda yapılan bir sistemik inceleme çalışmasında okluzal temasın net bir etkisinin olmadığı görülmüştür (De Bruyn ve ark. 2014). Resim 9 ve 10'da tek diş immediat yükleme vakasının aşamaları görülmektedir.

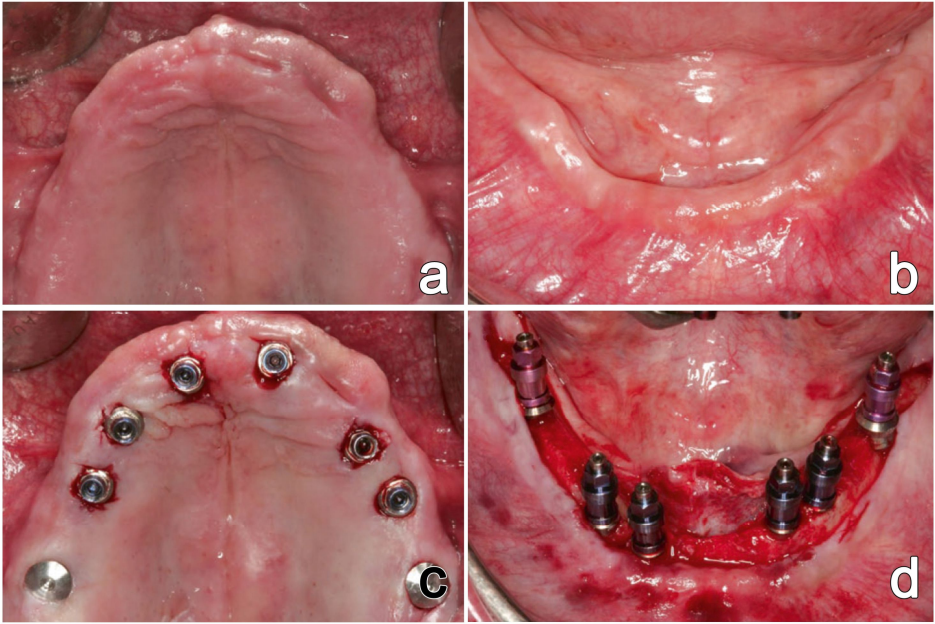
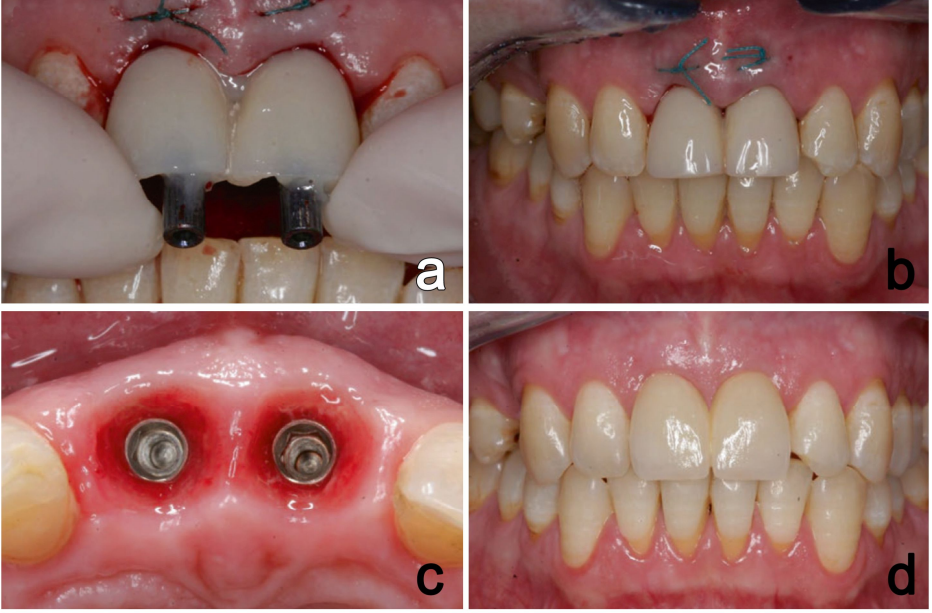
### Sonuç

Her ne kadar son yıllarda yapılan çalışmalarda tek aşamalı ve iki aşamalı implantlar arasında başarı yönünden fark bulunamasa da, immediate yüklenen implantlarda özellikle ilk yıl içinde başarısızlık riski daha yüksektir (Troiano ve diğerleri 2018).

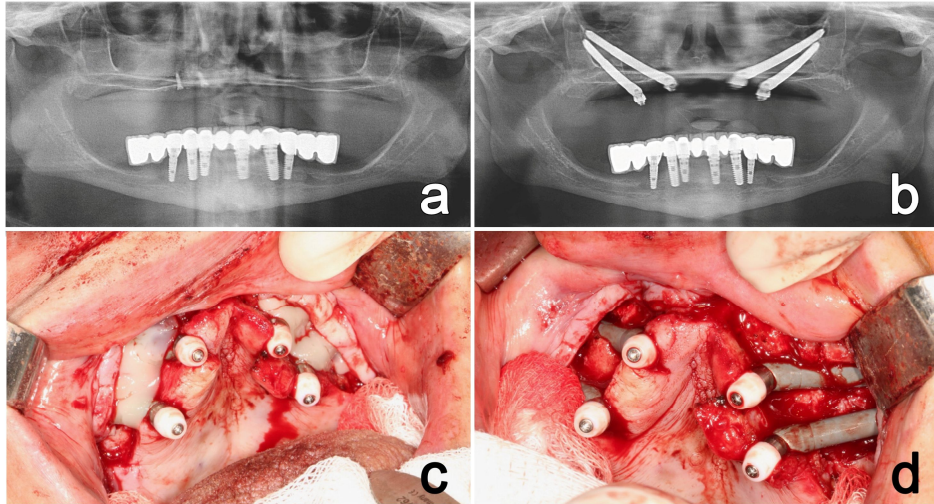
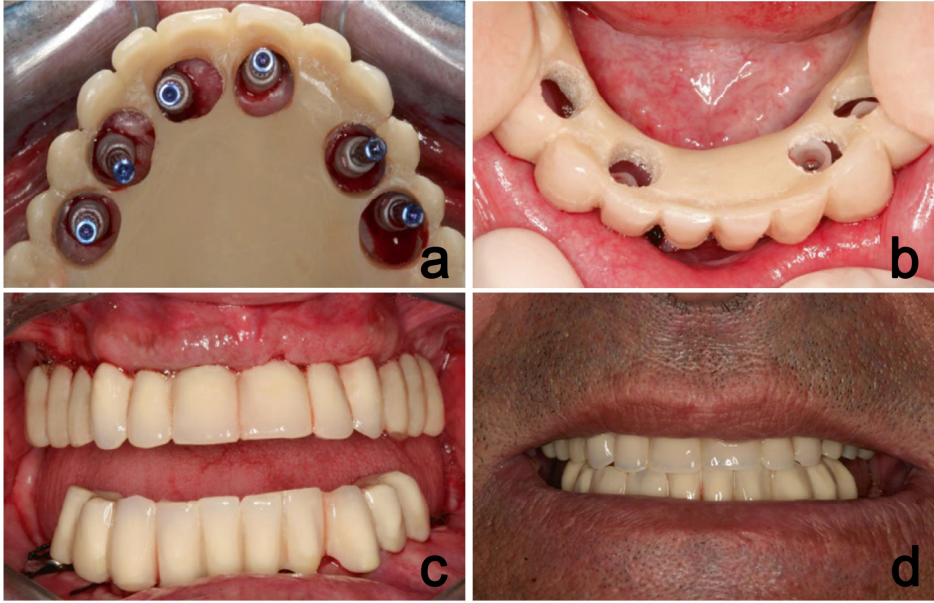
Teknolojinin büyük yardımı olmasına rağmen implant başarısı için guide kullanımı tek başına yeterli değildir. Deneyimli bir klinisyen, doğru teşhis, doğru anamnez ve hastayla verimli bir iletişim immediate yükleme başarısı için çok önemlidir. Gelişen teknoloji ile ortaya çıkan dijital iş akışı ve CAD-CAM teknolojisi atrofik ve zor vakalarda oldukça yardımcı olmaktadır. Burada amaç hem hasta hem de hekim için implant tedavisinin süresini ve maliyetini azaltmaktır. Guide kullanımı ve dijital planlama önemli oranda bilgi ve öğrenme gerektirir.



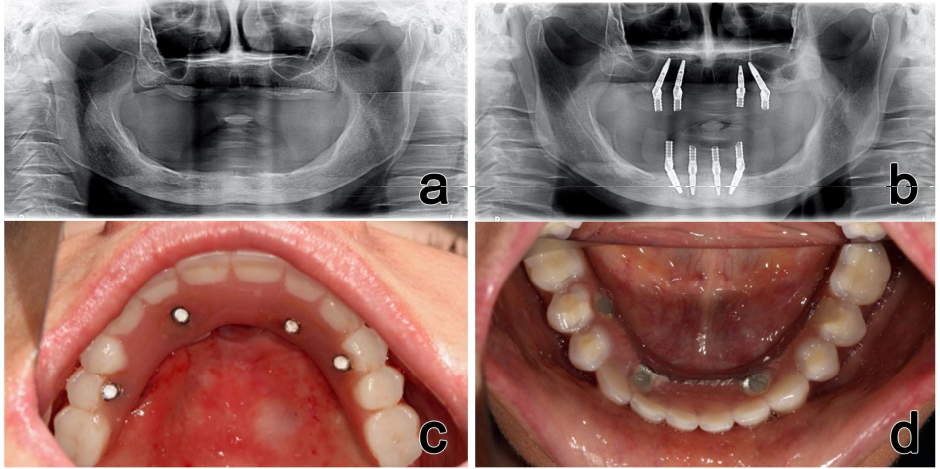
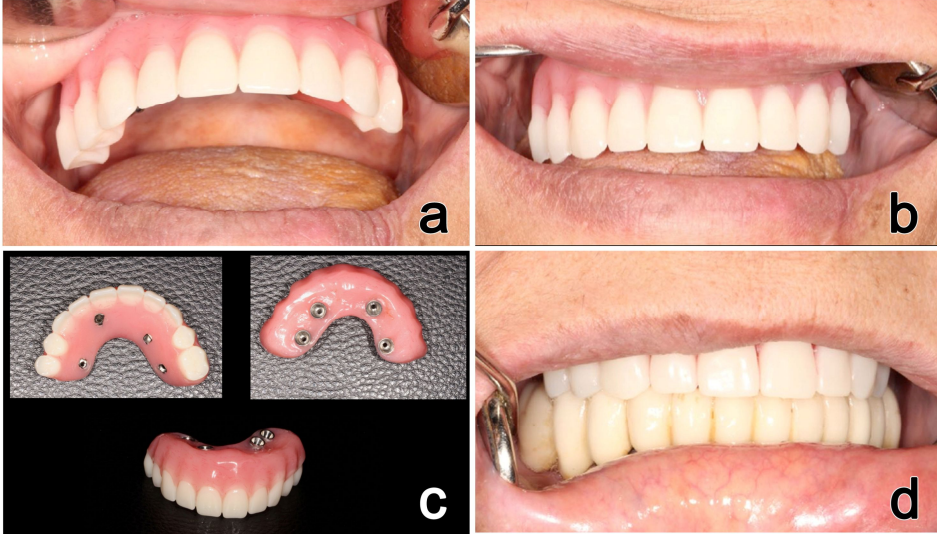
**Resim 1, a,b,c,d:** Diş çekimini takiben yapılan implantasyon aşamaları (Giammarinaro ve ark,2019).

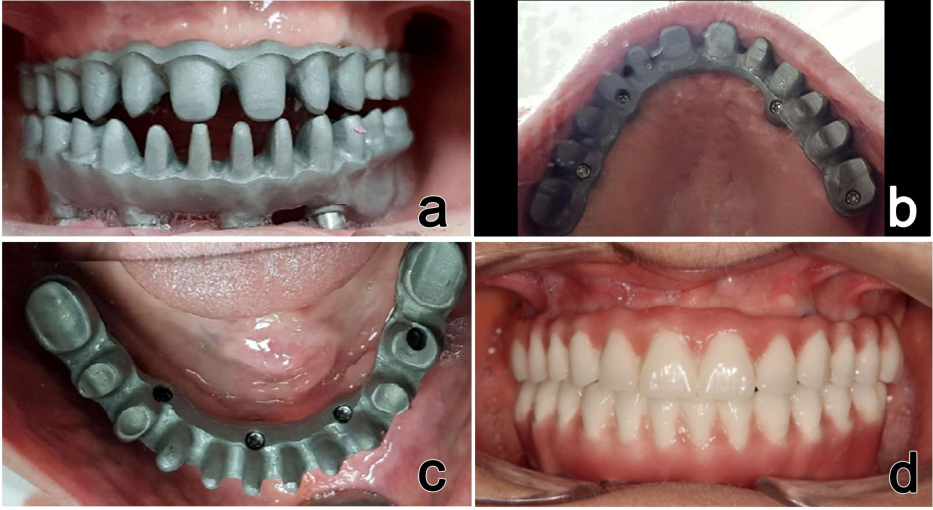


**Resim 3, a,c:** Dişsiz maksillaya uygulanan implantlar. **b,d:** Dişsiz mandibulaya implant uygulaması (Giammarinaro ve ark,2019).

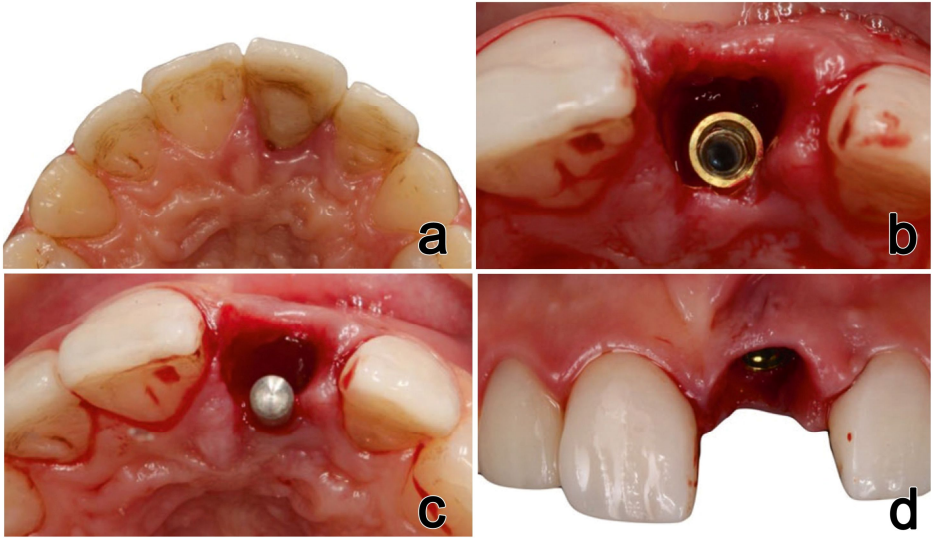


**Resim 5, a,b,c,d:** Zigomatik implant uygulama aşamaları.

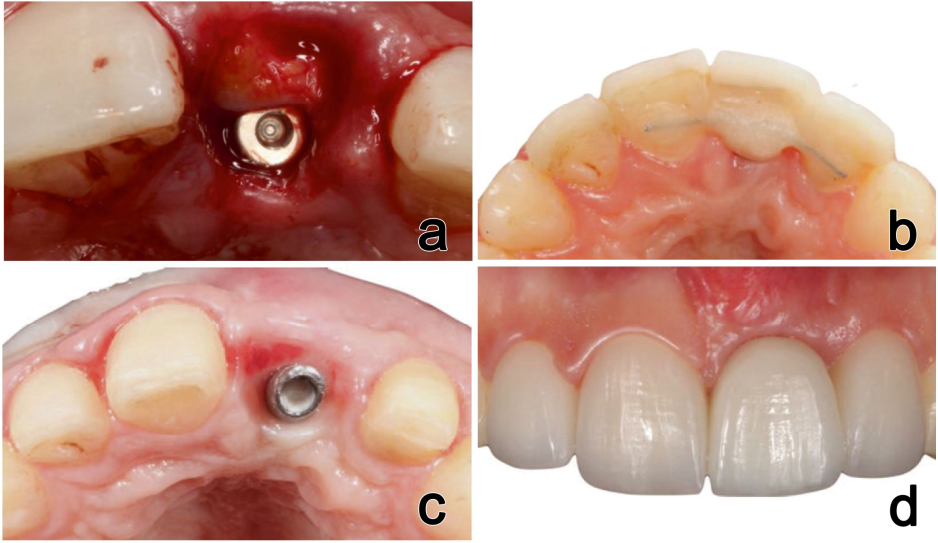




**Resim 8:** Daimi protezin yapım aşamaları ve uygulanması.



**Resim 9:** Tek diş vakasında immedat implantasyon aşamaları (Giammarinaro ve ark,2019).



**Resim 10:** Tek diş vakalarında immedat yükleme aşamaları (Giammarinaro ve ark,2019).



## Referanslar

- Adell, R., Hansson, B. O., Brånemark, P. I., & Breine, U. (1970). Intra-osseous anchorage of dental prostheses. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 4(1), 19-34.
- Agliardi, E. L., Romeo, D., Panigatti, S., de Araújo Nobre, M., & Maló, P. (2017). Immediate full-arch rehabilitation of the severely atrophic maxilla supported by zygomatic implants: a prospective clinical study with minimum follow-up of 6 years. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(12), 1592-1599.
- Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., & Eriksson, A. R. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int j oral maxillofac implants*, 1(1), 11-25.
- Anitua, E., Alkhraisat, M. H., Piñas, L., & Orive, G. (2015). Efficacy of biologically guided implant site preparation to obtain adequate primary implant stability. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 199, 9-15.
- Aparicio, C., Gil, F. J., Fonseca, C., Barbosa, M., & Planell, J. A. (2003). Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials*, 24(2), 263-273.
- Åstrand, P., Nord, P. G., & Brånemark, P. I. (1996). Titanium implants and onlay bone graft to the atrophic edentulous maxilla: a 3-year longitudinal study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 25(1), 25-29.
- Babbush, C. A., Kent, J. N., & Misiek, D. J. (1986). Titanium plasma-sprayed (TPS) screw implants for the reconstruction of the edentulous mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(4), 274-282.
- Barone, A., Toti, P., Marconcini, S., Derchi, G., Saverio, M., & Covani, U. (2016). Esthetic Outcome of Implants Placed in Fresh Extraction Sockets by Clinicians with or without Experience: A Medium-Term Retrospective Evaluation. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 31(6).
- Barone, A., Marconcini, S., Giammarinaro, E., Mijiritsky, E., Gelpi, F., & Covani, U. (2016). Clinical outcomes of implants placed in extraction sockets and immediately restored: a 7-year single-cohort prospective study. *Clinical implant dentistry and related research*, 18(6), 1103-1112.
- Becker, W., Becker, B. E., Israelson, H., Lucchini, J. P., Handelsman, M., Ammons, W., ... & Lekholm, U. (1997). One-step surgical placement of Brånemark implants: a prospective multicenter clinical study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12(4).
- Becker, W., Hujuel, P. P., Becker, B. E., & Willingham, H. (2000). Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *Journal of periodontology*, 71(4), 625-631.
- Branemark, P. I. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 2, 16.

- Buser, D., Mericske-Stern, R., Pierre Bernard, J. P., Behneke, A., Behneke, N., Hirt, H. P., ... & Lang, N. P. (1997). Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multicenter study with 2359 implants. *Clinical oral implants research*, 8(3), 161-172.
- Calandriello, R., Tomatis, M., Vallone, R., Rangert, B., & Gottlow, J. (2003). Immediate occlusal loading of single lower molars using Brånemark System® wide-platform TiUnite™ implants: an interim report of a prospective open-ended clinical multicenter study. *Clinical implant dentistry and related research*, 5, 74-80.
- Cannizzaro, G., & Leone, M. (2003). Restoration of partially edentulous patients using dental implants with a microtextured surface: a prospective comparison of delayed and immediate full occlusal loading. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18(4).
- Cercadillo-Ibarguren, I., Sánchez-Torres, A., Figueiredo, R., & Valmaseda-Castellón, E. (2017). Early Complications of Immediate Loading in Edentulous Full-Arch Restorations: A Retrospective Analysis of 88 Cases. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(5).
- Covani, U., Barone, A., Cornelini, R., & Crespi, R. (2006). Clinical outcome of implants placed immediately after implant removal. *Journal of periodontology*, 77(4), 722-727.
- De Bruyn, H., Raes, S., Östman, P. O., & Cosyn, J. (2014). Immediate loading in partially and completely edentulous jaws: a review of the literature with clinical guidelines. *Periodontology 2000*, 66(1), 153-187.
- Degidi, M., Scarano, A., Piattelli, M., & Piattelli, A. (2004). Histologic evaluation of an immediately loaded titanium implant retrieved from a human after 6 months in function. *Journal of Oral Implantology*, 30(5), 289-296.
- Del Fabbro, M., Ceresoli, V., Taschieri, S., Ceci, C., & Testori, T. (2015). Immediate loading of postextraction implants in the esthetic area: systematic review of the literature. *Clinical implant dentistry and related research*, 17(1), 52-70.
- Esposito, M., Felice, P., & Worthington, H. V. (2014). Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Friberg, B., Ekestubbe, A., Mellström, D., & Sennerby, L. (2001). Brånemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clinical implant dentistry and related research*, 3(1), 50-56.
- Friberg, B., Sennerby, L., Roos, J., & Lekholm, U. (1995). Identification of bone quality in conjunction with insertion of titanium implants. A pilot study in jaw autopsy specimens. *Clinical oral implants research*, 6(4), 213-219.
- Gallucci, G. O., Morton, D., & Weber, H. P. (2009). Loading protocols for dental implants in edentulous patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24.
- Ganeles, J., Rosenberg, M. M., Holt, R. L., & Reichman, L. H. (2001). Immediate loading of implants with fixed restorations in the completely edentulous mandible: report of 27 patients from a private practice. *International journal of oral & maxillofacial implants*, 16(3).

- Glauser, R., Ree, A., Lundgren, A., Gottlow, J., Hammerle, C. H., & Scharer, P. (2001). Immediate occlusal loading of Brånemark implants applied in various jawbone regions: a prospective, 1-year clinical study. *Clinical implant dentistry and related research*, 3(4), 204-213.
- Goiato, M. C., Pellizzer, E. P., Moreno, A., Gennari-Filho, H., Dos Santos, D. M., Santiago Jr, J. F., & Dos Santos, E. G. (2014). Implants in the zygomatic bone for maxillary prosthetic rehabilitation: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43(6), 748-757.
- Horita, S., Sugiura, T., Yamamoto, K., Murakami, K., Imai, Y., & Kirita, T. (2017). Biomechanical analysis of immediately loaded implants according to the "All-on-Four" concept. *Journal of prosthodontic research*, 61(2), 123-132.
- Jaffin, R. A., & Berman, C. L. (1991). The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *Journal of periodontology*, 62(1), 2-4.
- Li, J., Yin, X., Huang, L., Mouraret, S., Brunski, J. B., Cordova, L., ... & Helms, J. A. (2017). Relationships among bone quality, implant osseointegration, and Wnt signaling. *Journal of dental research*, 96(7), 822-831.
- Maló, P., Rangert, B., & Nobre, M. (2003). "All-on-Four" immediate function concept with Brånemark System® implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clinical implant dentistry and related research*, 5, 2-9.
- Marconcini, S., Giammarinaro, E., Derchi, G., Alfonsi, F., Covani, U., & Barone, A. (2018). Clinical outcomes of implants placed in ridge-preserved versus nonpreserved sites: A 4-year randomized clinical trial. *Clinical implant dentistry and related research*, 20(6), 906-914.
- Misch, C. E. (1999). Contemporary implant dentistry. *Implant Dentistry*, 8(1), 90.
- Moraschini, V., & Barboza, E. P. (2016). Immediate versus conventional loaded single implants in the posterior mandible: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(1), 85-92.
- Morton, D., Jaffin, R., & Weber, H. P. (2004). Immediate restoration and loading of dental implants: clinical considerations and protocols. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(7).
- Niedermaier, R., Stelzle, F., Riemann, M., Bolz, W., Schuh, P., & Wachtel, H. (2017). Implant-supported immediately loaded fixed full-arch dentures: evaluation of implant survival rates in a case cohort of up to 7 years. *Clinical implant dentistry and related research*, 19(1), 4-19.
- Papaspyridakos, P., Chen, C. J., Chuang, S. K., & Weber, H. P. (2014). Implant loading protocols for edentulous patients with fixed prostheses: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29.
- Pei, X., Wang, L., Chen, C., Yuan, X., Wan, Q., & Helms, J. A. (2017). Contribution of the PDL to osteotomy repair and implant osseointegration. *Journal of dental research*, 96(8), 909-916.

- Peñarrocha-Diago, M., Covani, U., & Cuadrado, L. (Eds.). (2019). *Atlas of Immediate Dental Implant Loading*. Springer Nature.
- Peñarrocha-Oltra, D., Covani, U., Peñarrocha-Diago, M., & Peñarrocha-Diago, M. (2014). Immediate loading with fixed full-arch prostheses in the maxilla: review of the literature. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 19(5), e512.
- Schenk, R. K., & Buser, D. (1998). Osseointegration: a reality. *Periodontology 2000*, 17(1), 22-35.
- Schnitman, P. A., Wohrle, P. S., & Rubenstein, J. E. (1990). Immediate fixed interim prostheses supported by two-stage threaded implants: methodology and results. *The Journal of oral implantology*, 16(2), 96-105.
- Soto-Peñaloza, D., Zaragoza-Alonso, R., Peñarrocha-Diago, M., & Peñarrocha-Diago, M. (2017). The all-on-four treatment concept: Systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(3), e474.
- Spiekermann, H., Jansen, V. K., & Richter, E. J. (1995). A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 10(2).
- Szmukler-Moncler, S., Salama, H., Reingewirtz, Y., & Dubrulle, J. H. (1998). Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature. *Journal of biomedical materials research*, 43(2), 192-203.
- Tarnow, D. P., Emtiaz, S., & Classi, A. (1997). Immediate loading of threaded implants at stage 1 surgery in edentulous arches: ten consecutive case reports with 1-to 5-year data. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12(3).
- Thomason, J. M., Heydecke, G., Feine, J. S., & Ellis, J. S. (2007). How do patients perceive the benefit of reconstructive dentistry with regard to oral health-related quality of life and patient satisfaction? A systematic review. *Clinical oral implants research*, 18, 168-188.
- Wang, F., Monje, A., Lin, G. H., Wu, Y., Monje, F., Wang, H. L., & Davo, R. (2015). Reliability of four zygomatic implant-supported prostheses for the rehabilitation of the atrophic maxilla: a systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(2).
- Weigl, P., & Strangio, A. (2016). The impact of immediately placed and restored single-tooth implants on hard and soft tissues in the anterior maxilla. *Eur J Oral Implantol*, 9(Suppl 1), S89-106.
- Wennerberg, A., Albrektsson, T., Andersson, B., & Krol, J. J. (1995). A histomorphometric study of screw-shaped and removal torque titanium implants with three different surface topographies. *Clinical oral implants research*, 6(1), 24-30.
- Yan, Q., Xiao, L. Q., Su, M. Y., Mei, Y., & Shi, B. (2016). Soft and Hard Tissue Changes Following Immediate Placement or Immediate Restoration of Single-Tooth Implants in the Esthetic Zone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 31(6).

# ZİGOMATİK İMPLANTLAR

*Dr.Öğr.Üyesi Muzaffer Aslan<sup>1</sup>*

## Giriş

Zigomatik implantlar atrofik maksillada immediat yükleme imkanı veren, tedavi süresini kısaltan, maliyetleri düşüren ve hasta memnuniyetini arttıran öngörülebilir bir tedavi seçeneğidir. Ancak olası komplikasyonları önlemek ve gelişirse çözebilmek için yüksek seviyede cerrahi beceri ve tecrübe gerektirir.

PI Brånemark 1989 yılında implant tedavisinde ankraj amacıyla zigomatik kemiklerin kullanıldığı zigomatik implant konseptini sunmuştur (Brånemark 1989). Bunlar zigomatik kemik ile maksiller alveoler kemik arasına yerleştirilen 35-55mm arasında değişen uzunlukta titanyum implantlar şeklindeydi. Geleneksel implantların yerleştirilemediği ileri derecede atrofik maksilla durumları için tasarlanmıştır (Vrielinck ve ark. 2003; Parel et al. 2001; Stevenson ve Austin 2000). Zigomatik implantlar tedavi süresini kısaltır, kemik grefti ihtiyacını ortadan kaldırır ve operasyon sayısını azaltarak morbiditeyi azaltır. Widmark ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atrofik maksilla vakalarında greftli cerrahi ile greftsiz cerrahi karşılaştırılmıştır. 5 yıllık takip sonunda greft kullanılarak yapılan implant vakalarında sağkalım oranı %74 iken, greftsiz modifiye implantlar kullanılarak yapılan vakalarda sağkalım oranı %87 olarak rapor edilmiştir (Widmark ve ark. 2001). Böylece maksiller sinüs pnömatisasyonu nedeniyle atrofik posterior maksilla vakalarında greft ihtiyacının ortadan kaldırılması için zigomatik implantlar kullanılmaya başlanmıştır (Bedrossian ve Stumpel 2001; Stevenson ve Austin 2000; Boyes-Varley ve ark., 2003). Tümör operasyonu nedeniyle maksillektomi sonrası atrofiye olmuş maksilla vakalarında da zigomatik implantları kullanılmıştır (Weischer ve diğerleri 1997; Tamura ve diğerleri 2000). Bununla beraber birden fazla sayıda operasyondan kaçınmak isteyenler, uzun süre beklemek istemeyenler ve bekleme süresi boyunca geçici hareketli protez yerine sabit protez kullanmak isteyenler için tercih nedenidir (Tuminelli ve ark. 2017).

---

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi Muzaffer Aslan, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Orcid Numarası: 0000-0002-2418-9472, Mail adresi: muzaffer.aslan@istun.edu.tr

Orijinal Brånemark protokolünde posterior maksillaya iki adet zigomatik implant, anterior bölgeye de dört adet aksiyal implant yerleştirilmektedir. Altı aylık iyileşme periyodundan sonra daimi sabit protez yapılmaktadır. Bu yaklaşımla 5 yıllık takip sonunda implant sağkalım oranı %94, protez başarı oranı da %96 olarak bildirilmiştir (Brånemark ve diğerleri 2004). Bu sistemde protetik abudmentlerin palatinalden çıkması bazı konuşma değişikliklerine ve dilde tahrişe neden olabilmektedir. Zigomatik implantların intasinüs geçişlerinde bazen semptomatik sinüs mukozası değişikliklerine ve bazen de sinüzite neden olabilmektedir (Davó ve ark. 2008).

Yeni cerrahi tekniklerin gelişmesiyle bu sorunlar yavaş yavaş çözülmeye başlamıştır. Abudmentlarda daha doğal bir alveolar çıkış oluşturulmuş, maksiller sinüs içine daha az invazivlik sağlanmıştır. İlaveten, premaksillada bile hiç kemiğin olmadığı ileri derecede atrofik durumlarda sadece zigomatik kemikten destek alınarak sabit protez yapılmaya başlanmıştır. Bu protokolda her zigomaya ikişer adet olmak üzere toplam dört zigomatik implant yapılmaktadır. İlave başka implant uygulanmasına gerek olmayan bu tekniğe “All-on-four Zygoma” yada “Quad Zygoma” adı verilmektedir (Davó ve Pons 2013).

### **Zigomatik İmplantlar ile Hemen Yükleme**

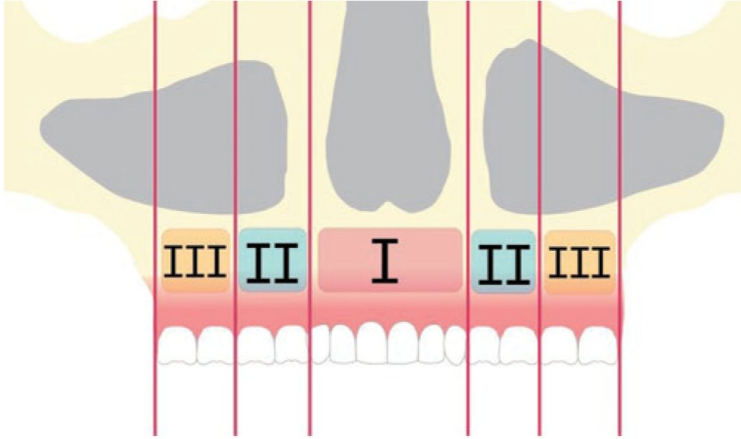
Zigomatik implantların immediate yüklendiği ilk vaka raporu 2003 yılında Balshi ve Wolfinger tarafından yayınlanmıştır (Balshi ve Wolfinger 2003). Sonrasında 2006 yılında, 5 ve 14 hastadan oluşan ilk vaka serilerini Chow ve Bedrossian yayınlamıştır. Sırasıyla 10 ve 12 aylık takip sonunda implantların sağkalım oranlarını %100 olarak rapor etmişlerdir (Chow ve ark., 2006; Bedrossian ve ark.,2006).

Zigomatik implantlarda en sık görülen komplikasyon protez kaplama malzemesinde veya bağlantı vidalarında oluşan mekanik kırıklar ile vida gevşemesidir. Orijinal zigomatik implant protokolünde intrasinüs yerleşim olması nedeniyle sinüs komplikasyonları da görülebilmektedir (Chrcanovic ve ark. 2016).

764 hasta üzerinde yapılan bir değerlendirme raporunda %8,24 oranında sinüs komplikasyonu görülmüş ve bunların çoğunluğu akut maksiller sinüzittir. Antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen durumlarda endoskopik sinüs cerrahisi gerekli olmaktadır. Eğer bu da çözüm olmaz ve oto-antral fistül gelişirse o zaman implantın çıkarılması gerekebilir (Peñarrocha-Diago2019).

### Atrofik Maksillalarda immediate yükleme tedavi planı

Bedrosyan ve ark. (2008), maksillayı üç bölgeye ayırmış ve planlamayı bunlara göre tanımlamıştır: (1) premaksilla, (2) premolar alan ve (3) molar alan.



Operasyon öncesi bilgisayarlı tomografi yardımıyla bu bölgelerdeki kemik hacmini belirlemek ve bu alanlarda herhangi bir patolojinin olmadığına tespit edilmesi gerekmektedir.

- 1, 2 ve 3 nolu bölgelerde yeterli kemik varsa dört, altı ve sekiz adet implant uygulayarak geleneksel aksiyal implant sistemi ile planlama yapılabilir.
- Bölge 1 ve 2'de yeterli kemik varsa: anteriora 2 aksiyal implant, posteriora iki adet eğik implant uygulayıp all-on-four planlaması yapılabilir.
- Yalnızca 1. bölgede yeterli kemik var ve diğer iki bölgede yoksa anteriora iki aksiyal implant ile posteriora bilateral olarak iki zigomatik implant ile all-on-four sistemi planlanabilir.
- Tüm bölgelerde kemik yetersiz olduğunda dört adet zigoma implantı ile all-on-four zigoma yada başka bir deyişle quad zigoma sistemi planlanabilir.

Alveoler kretin dar olduğu durumlarda implantlar palatinal çıkışlı yerleştirilebilir. Böylece ince kemiklerde de greftleme prosedürlerine ihtiyaç kalmadan iyi bir primer stabilizasyon değeri elde edilebilir (Peñarrocha ve ark., 2009).

### **Zigomatik İmplantların Klinik Cerrahi Prosedürü**

Bedrosyan sınıflamasındaki 2. ve 3. bölgelerinde yeterli kemik olmadığı atrofik maksilla vakalarında standart all-on-four prosedürü ile immediyat sabit protez yapmak mümkün olmamaktadır. Bu durumda implantasyon ve immediyat yükleme ancak zigoma implantları ile yapılabilir.

Tomografi alınarak zigomatik kemiğin anatomisinin iyi incelenmesi gereklidir. Özellikle quad zigoma yapılacağı zaman iki implant için yeterli kemik hacminin olup olmadığının belirlenmesi çok önemlidir.

Zigoma, düzensiz kalınlıkta, etnik kökenler ve cinsiyetler arasında farklılıklar gösteren bir kemiktir (Takamaru ve ark. 2016; Zhou ve Wu 2001).

Hung yaptığı çalışmada zigoma kemiğinin kalınlığı 4,51 ila 8,01 mm arasında, uzunluğu da 25,67 ila 32,54 mm arasında olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre daha küçüktür ve dişli yada dişsiz hasta arasında bir farklılık göstermemektedir (Hung ve ark., 2017). Radyolojik inceleme sırasında sadece zigoma kemiği değil maksiller sinüs, orbita tabanı ve infraorbital sinirin pozisyonu da tespit edilmelidir (Malevez 2012).

### **Anestezi**

Orijinal protokolde zigomatik implant ameliyatı için nazal entübasyon ile genel anestezi gereklidir. Hemostaz için bölgeye lokal anestezi takviyesi de yapılmalıdır. Bunun yanında özellikle deneyimli uzmanlar tarafından uygulanan i.v. bilinçli sedasyon ve lokal anestezi ile de işlem gerçekleştirilebilir (Peñarrocha ve ark. 2005; Aparicio ve ark.2008).

Hasta memnuniyeti açısından bu iki yöntem arasında fark bulunamamıştır ancak bilinçli sedasyon prosedürü basitlik, daha düşük maliyet ve hastanın daha erken eve gidebilmesi yönünden tercih sebebi olacaktır (Almeida ve ark. 2017).

### **Cerrahi Teknikler**

Literatürde beş farklı cerrahi teknik tanımlanmıştır. Bunlar klasik yaklaşım veya Brånemark yaklaşımı, sinüs-slot tekniği, eksternal yaklaşım, guide ile minimal invaziv yaklaşım ve bilgisayar destekli cerrahi navigasyon sistemidir.



İlk üç yöntem hala en yaygın kullanılan yöntemlerdir (Chrcanovic ve ark., 2013).

### 1- Klasik Yaklaşım (Brånemark Yöntemi)

Orijinal teknik ilk olarak Brånemark tarafından 1998 (Brånemark 1998) tarafından kullanıldı. Sonrasında birçok klinisyen tarafından da kullanılmıştır (Parel ve ark. 2001; Bedrossian ve ark. 2002; Boyes-Varley ve ark. 2003; Nakai et al. 2003; Brånemark et al. 2004; Hirsch et al. 2004; Malevez et al. 2004; Beक्टर et al. 2005; Ahlgren et al. 2006; Aparicio et al. 2006; Chow et al. 2006; Farzad et al. 2006; Aghabeigive Bousdras 2007; Davo et al. 2007; Duarte ve diğerleri 2007; Kahnberg et al. 2007; Mozzati et al. 2008; Pi-Urgell ve ark. 2008; Balshi et al. 2009; Davo 2009; Bedrosyan 2010; Stievenart ve Malevez 2010).

Ameliyat Le-fort I'e benzer, 1. molarlar arasında yapılan vestibüler bir insizyonla başlar. Palatal mukoza alveoller çıkıntıyı ve sert damağı ortaya çıkaracak şekilde kaldırılır. İnfracigomatik sırt boyunca zigomatik kemiğe doğru diseksiyon devam eder. İnfracorbital sinir lokalize edilir ve zigomatik bölge ortaya çıkarılana kadar diseksiyon devam eder. Sinüs ön duvarından zigomatik tepeye doğru olan üst yan tarafından 5x10mm civarında bir pencere açılır. Bu pencere sinüs tavanından zigomatik kemiğe en iyi giriş yerini belirlemeye yardımcı olur. Protez açısından en iyi giriş noktası alveoler krete en yakın yerden ve palatinalden giriştir. Alveoler kemikten giriş noktasına ve sinüs tavanından zigomaya giriş noktası 3mm'lik rond frezle işaretlenir. Sonraki frezler eksenden sapmasın diye öncelikle bir pilot frezle giriş yapılır. Sonraki frezler ucu keskin olmayan kent bir şekilde hazırlanmıştır. Helezonik frezlerle 4mm'lik genişletme tamamlanınca yavaş yavaş zigomatik implant yerleştirilir. Yumuşak dokular örtülüp sütürlenir. Bu yöntemde birer zigomatik implantla birlikte anteriora standart implantlar da yerleştirilmelidir (Brånemark ve ark., 2004).

### 2- Sinüs Slot Tekniği

Sinüs slot tekniği ilk olarak 2000 yılında Stella ve Warner tarafından tanımlandı (Stella ve Warner 2000). O tarihten sonra başka klinisyenler tarafından da kullanılmıştır (Ferrara ve Stella 2004; Peñarrocha et al. 2005; Davo et al. 2008). Bu teknikte tüber bölgesinden diğer tübere kadar kret tepesinden bir insizyon yapılır. Distal uçlardan dikey serbestleştirici insizyonlar yapılır. Vestibül tarafta piriiform kenara ve infraorbital sinirin altına kadar flap kaldırılır. Palatinal tarafta sadece kret tarafı serbestleştirilir. Sinüs tavanından zigomatik kemik altına rond frezle bir delik açılır. Sonra bu noktaya derinlik ölçer yerleşti-

rip krete doğru implant pozisyonu doğrultusu simülte edilir. Krete denk gelen noktada, kret tepesinde rond frezle 5mm'lik bir delik açılır. Sonra slot frezi ile bu iki nokta birleştirilerek sinüs ön duvarında bir oluk oluşturulur. Bu sırada sinüs mukozasına yaklaşılr ama temas edilmez. Sırasıyla 2,9 mm ve 3,5 mm'lik helezonik frezlerle zigomatik kemik içerisine final genişlik ve derinlik tamamlanır ve implant yerleştirilir (Stella ve Warner 2000).

### 3- Eksternal Teknik

Bu teknik ilk olarak Migliorança tarafından tanımlanmıştır (Migliorança ve ark. 2006).

"Ekstramaksiller" veya "Ekstrasinüs" yöntemi olarak da adlandırılan bu yöntemi daha sonra başka klinisyenler de kullanmıştır (Maló ve ark., 2008; Aparicio ve ark., 2010; Chow ve ark., 2010).

Bu tekniğe göre bir tüber bölgesinden diğer tüber bölgesine kadar kret tepesinden geçen insizyon yapılır. İnsizyonun başlangıç ve bitiş yerlerinden dikey serbestleştirici insizyonlar yapılır ve ilgili anatomik bölgeler açığa çıkarılacak şekilde flap kaldırılır. Zigomatik kemik ile alveol kretinde ikinci küçük azı dişi yada birinci molar diş hizasında ve sinüs dışından geçecek şekilde implant yerleştirilir. (Migliorança ve ark. 2006, 2011).

### Cerrahi Tekniğin Seçimi

Zigomatik implantların hangi yöntemle yerleştirileceği, alveoler kretle sinüs duvarı ve zygomatik kemik arasındaki içbükeylik durumu göz önüne alınarak belirlenmelidir. Bu içbükeylik az olduğunda klasik teknik yada slot tekniği tercih edilmelidir. Her ikisinin de uygulanabileceği durumlarda daha az invaziv olduğu için slot tekniği uygulanmalıdır. İçbükeyliğin fazla olduğu durumlarda da ekstramaksiller teknik kullanılmalıdır.

Sonuç olarak şartlar uygunsa daha az invaziv ve daha az zaman alan bir teknik olduğu için ekstramaksiller teknik tercih edilmelidir. Anatomi buna izin vermiyorsa o zaman sinüs slot tekniği uygulanmalıdır (Chrcanovic ve ark. 2013). Resim 1'de zigomatik implant uygulaması görülmektedir.

### Atrofik Maksillaların Zigomatik İmplantlarla Rehabilitasyonu

Hastanın posterior maksillasında yeterli kemik yoksa ve anterior bölgede standart implant yerleştirmeye uygun kemik varsa birer zigoma implantına ilaveten anterior bölgeye 2 yada 4 standart implant uygulanarak sabit protetik restorasyon yapılabilir. Bunun yanında uzun ark çalışılacaksa 2 zigoma, 2

anterior standart implant ile birlikte 2 adet de posterior düz yada açılı standart implant ile sabit protez yapılabilir (Miglioranca ve ark.,2012)

### All-on-Four Zigoma veya Quad Zigoma

All-on-four Zigoma veya Quad Zigoma olarak adlandırılan bu protokolle her bir zigomatik kemiğe yerleştirilen toplam 4 zigomatik implant üzerine sabit restorasyon yapılır. Maksillanın genelinde standart implant yerleştirmeye uygun miktarda kemiğin olmadığı vakalarda uygulanır (Duarte ve ark., 2007). Önceden yapılmış standart implantların fail olduğu ve greftleme prosedürünün uygulanmadığı vakalarda kurtarıcıdır (Malevez 2012).

Tekniğinde; infraorbital sinirin zarar görmemesi için önce anterior sonra posterior zigomatik implantın yerleştirilmesi önerilmektedir.

Zigomatik implantlar yeterli yerleştirme torkuna (35-40 Ncm) ulaşırsa immediate olarak yüklenebilir. Resim 2 ve 3'te Quad Zigoma operasyonu ve immediat protez uygulaması görülmektedir.

### Zigomatik implantlarda başarı kriterleri

Zigomatik implantların sonuçlarına dair literatür sonuçları tutarsızdır ve standart bir yaklaşımdan yoksundur. Tedavi sonuçlarını başarı ve risk yönünden tanımlayarak değerlendiren net spesifik kriterler yoktur. Zigomatik implantların kemikle olan ilişkisi standart implantlardaki gibi düşünülse de biyomekanik olarak farklıdır.

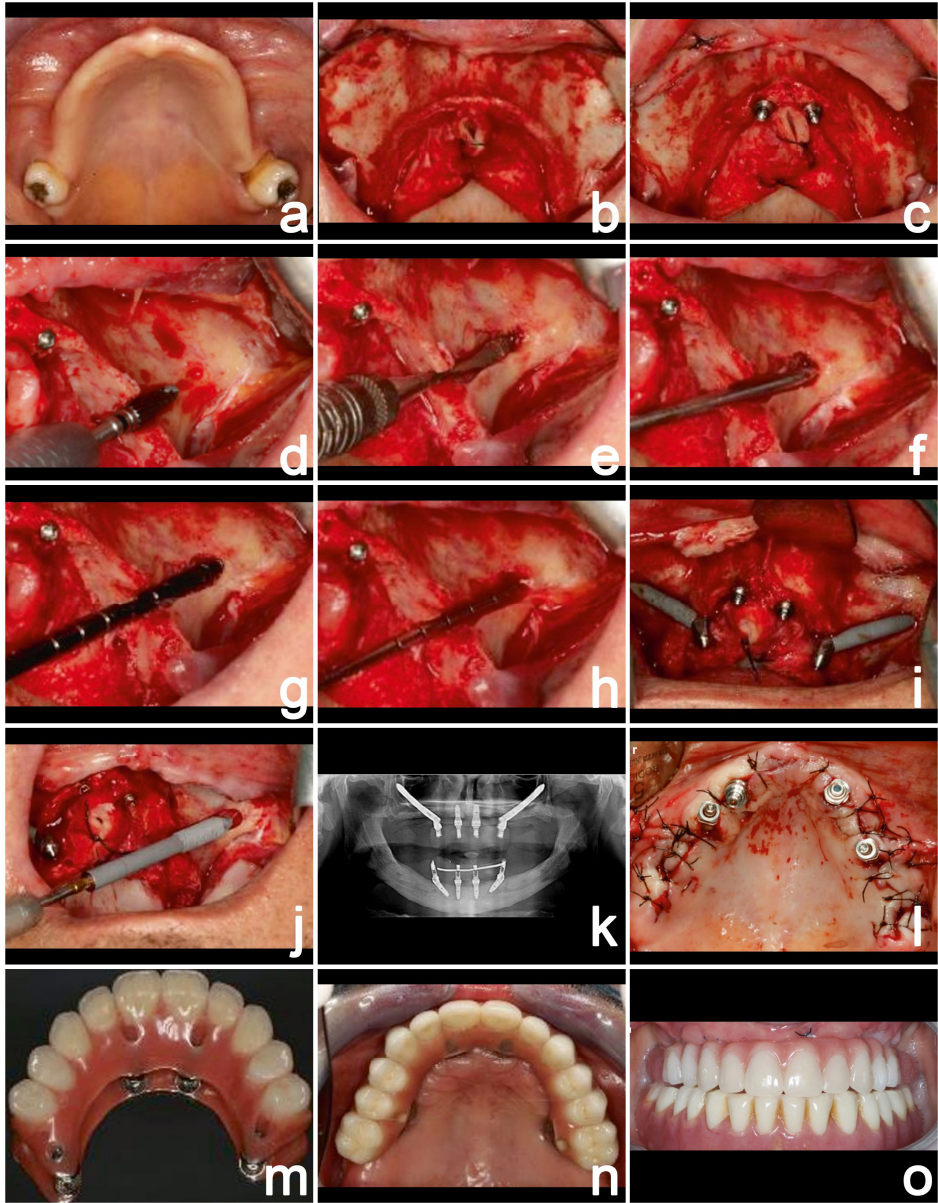
Yazarlar, sistematik olarak dört spesifik ve nesnel kriterin kullanılmasını önermektedir. ORİS olarak kısaltılan bu kriterler:

**Offset:** Zigomatik implantın, alveol kemiğinin yatay düzlemine göre pozisyonunun protez sistemindeki başarısı.

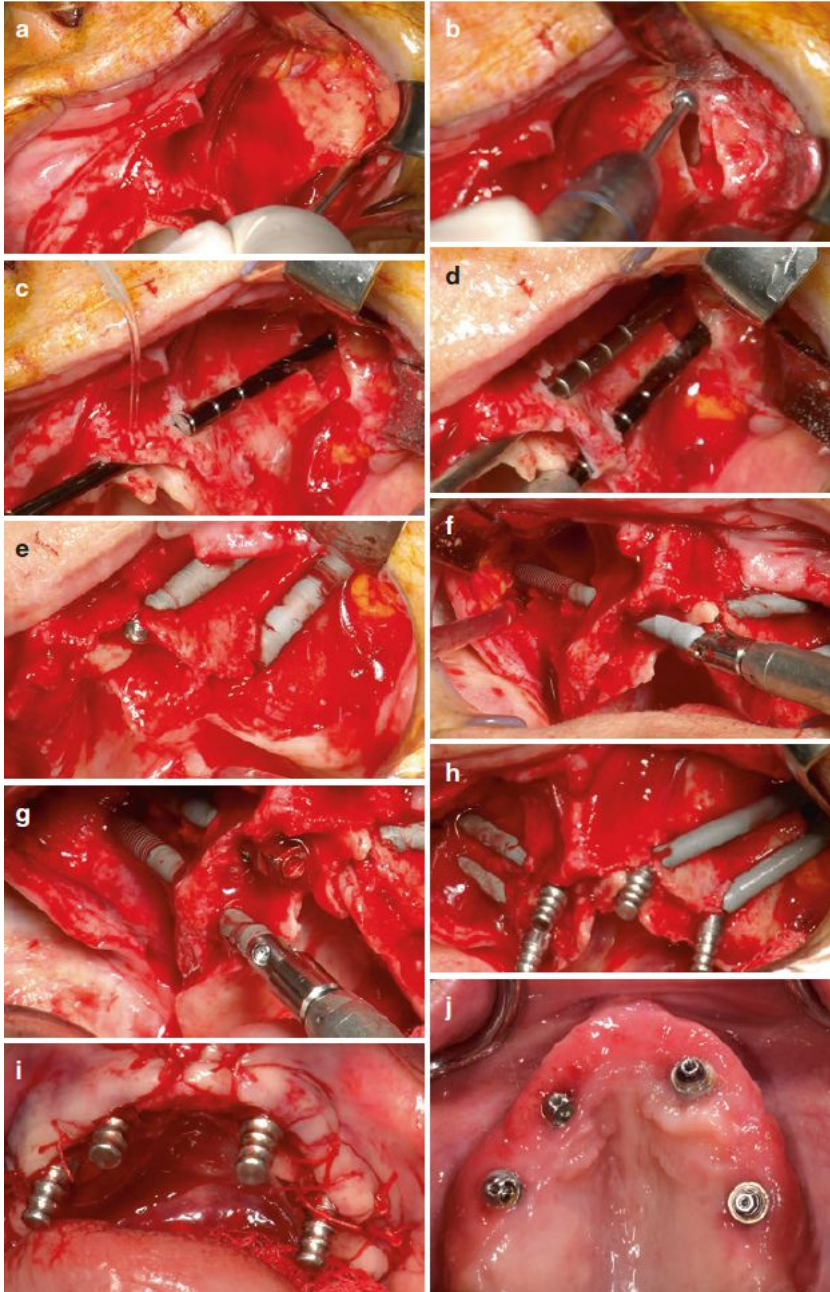
**Rhinosinus Durumu:** Operasyon öncesi ve sonrası yapılan tomografik inceleme ile maksiller sinüslerin sağlıklı olup olmadığı değerlendirilir. Sinüsün sağlıklı olması durumu "evet" veya "hayır" diye değerlendirilir.

**Infection (Enfeksiyon):** Yumuşak doku üzerinde gelişen açıklığa bağlı kalıcı enfeksiyon durumu kontrol peryotlarında alınan fotoğraflarla değerlendirilir.

**Stabilite:** Apikalde ağrı oluşturan mobilize ve rotasyon durumu klinik olarak değerlendirilir (Chow, 2020).



**Resim 1:** Zigomatik implant operasyonu ve immedat protez uygulaması.



**Resim 2:** Quad Zigoma operasyonu cerrahi aşamaları.



**Resim 3:** Quad zigoma üzerine uygulanan immediat protez.

## Referanslar

- Aghabeigi, B., & Bousdras, V. A. (2007). Rehabilitation of severe maxillary atrophy with zygomatic implants. Clinical report of four cases. *British dental journal*, 202(11), 669-675.
- Ahlgren, F., Størksen, K., & Tornes, K. (2006). A study of 25 zygomatic dental implants with 11 to 49 months' follow-up after loading. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(3).
- Almeida, P. H., Salvoni, A. D. A., & França, F. M. (2017). Evaluation of satisfaction of individuals rehabilitated with zygomatic implants as regards anesthetic and sedative procedure: a prospective cohort study. *Annals of medicine and surgery*, 22, 22-29.
- Aparicio, C., Ouazzani, W., Aparicio, A., Fortes, V., Muela, R., Pascual, A., ... & Franch, M. (2010). Extrasinus zygomatic implants: three year experience from a new surgical approach for patients with pronounced buccal concavities in the edentulous maxilla. *Clinical implant dentistry and related research*, 12(1), 55-61.
- Aparicio, C., Ouazzani, W., Garcia, R., Arevalo, X., Muela, R., & Fortes, V. (2006). A prospective clinical study on titanium implants in the zygomatic arch for prosthetic rehabilitation of the atrophic edentulous maxilla with a followup of 6 months to 5 years. *Clinical implant dentistry and related research*, 8(3), 114-122.
- Aparicio, C., Ouazzani, W., & Hatano, N. (2008). The use of zygomatic implants for prosthetic rehabilitation of the severely resorbed maxilla. *Periodontology 2000*, 47(1), 162-171.
- Balshi, S. F., Wolfinger, G. J., & Balshi, T. J. (2009). A retrospective analysis of 110 zygomatic implants in a single-stage immediate loading protocol. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24(2).
- Balshi, T. J., Wolfinger, G. J., & Petropoulos, V. C. (2003). Quadruple zygomatic implant support for retreatment of resorbed iliac crest bone graft transplant. *Implant dentistry*, 12(1), 47-53.
- Becktor, J. P., Isaksson, S., Abrahamsson, P., & Sennerby, L. (2005). Evaluation of 31 zygomatic implants and 74 regular dental implants used in 16 patients for prosthetic reconstruction of the atrophic maxilla with cross-arch fixed bridges. *Clinical implant dentistry and related research*, 7(3), 159-165.
- Bedrossian, E. (2010). Rehabilitation of the edentulous maxilla with the zygoma concept: a 7-year prospective study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 25(6), 1213.
- Bedrossian, E., Rangert, B., Stumpel, L., & Indresano, T. (2006). Immediate function with the zygomatic implant: a graftless solution for the patient with mild to advanced atrophy of the maxilla. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(6).
- Bedrossian, E., Stumpel III, L., Beckely, M., & Indersano, T. (2002). The zygomatic implant: preliminary data on treatment of severely resorbed maxillae. A clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 17(6).

- Bedrossian, E., & Stumpel III, L. J. (2001). Immediate stabilization at stage II of zygomatic implants: rationale and technique. *The Journal of prosthetic dentistry*, 86(1), 10-14.
- Boyes-Varley, J. G., Howes, D. G., Lownie, J. F., & Blackbeard, G. A. (2003). Surgical modifications to the Brånemark zygomaticus protocol in the treatment of the severely resorbed maxilla: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18(2).
- Branemark, P. I. (1998). Surgery and fixture installation: zygomaticus fixture clinical procedures, vol. 1. *Nobel Biocare, Go teborg, Sweden*.
- Brånemark, P. I., Gröndahl, K., Öhrnell, L. O., Nilsson, P., Petruson, B., Svensson, B., ... & Nannmark, U. (2004). Zygoma fixture in the management of advanced atrophy of the maxilla: technique and long-term results. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*, 38(2), 70-85.
- Chow, J., Hui, E., Lee, P. K., & Li, W. (2006). Zygomatic implants—protocol for immediate occlusal loading: a preliminary report. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 64(5), 804-811.
- Chow, J., Wat, P., Hui, E., Lee, P., & Li, W. (2010). A new method to eliminate the risk of maxillary sinusitis with zygomatic implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 25(6).
- Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2016). Survival and complications of zygomatic implants: an updated systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74(10), 1949-1964.
- Chrcanovic, B. R., Pedrosa, A. R., & Custódio, A. L. N. (2013). Zygomatic implants: a critical review of the surgical techniques. *Oral and maxillofacial surgery*, 17(1), 1-9.
- Davó, R. (2009). Zygomatic implants placed with a two-stage procedure: a 5-year retrospective study. *Eur J Oral Implantol*, 2(2), 115-124.
- Davo, R., Malevez, C., & Rojas, J. (2007). Immediate function in the atrophic maxilla using zygoma implants: a preliminary study. *The Journal of prosthetic dentistry*, 97(6), S44-S51.
- Davó, R., Malevez, C., Rojas, J., Rodríguez, J., & Regolf, J. (2008). Clinical outcome of 42 patients treated with 81 immediately loaded zygomatic implants: a 12-to 42-month retrospective study. *European journal of oral implantology*, 1(2).
- Davó, R., & Pons, O. (2013). Prostheses supported by four immediately loaded zygomatic implants: a 3-year prospective study. *Eur J Oral Implantol*, 6(3), 263-9.
- Duarte, L. R., Filho, H. N., Francischone, C. E., Peredo, L. G., & Brånemark, P. I. (2007). The establishment of a protocol for the total rehabilitation of atrophic maxillae employing four zygomatic fixtures in an immediate loading system—a 30-month clinical and radiographic follow-up. *Clinical implant dentistry and related research*, 9(4), 186-196.



- Farzad, P., Andersson, L., Gunnarsson, S., & Johansson, B. (2006). Rehabilitation of severely resorbed maxillae with zygomatic implants: an evaluation of implant stability, tissue conditions, and patients' opinion before and after treatment. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(3).
- Ferrara, E. D., & Stella, J. P. (2004). Restoration of the edentulous maxilla: the case for the zygomatic implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(11), 1418-1422.
- Hirsch, J. M., Öhrnell, L. O., Henry, P. J., Andreasson, L., Brånemark, P. I., Chiapasco, M., ... & Bolind, P. (2004). A clinical evaluation of the zygoma fixture: one year of follow-up at 16 clinics. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62, 22-29.
- Hui, E., & Chow, R. (2020). Digital workflow in zygomatic implant therapy. In *Zygomatic Implants* (pp. 33-62). Springer, Cham.
- Hung, K. F., Ai, Q. Y., Fan, S. C., Wang, F., Huang, W., & Wu, Y. Q. (2017). Measurement of the zygomatic region for the optimal placement of quad zygomatic implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 19(5), 841-848.
- Kahnberg, K. E., Henry, P. J., Hirsch, J. M., Öhrnell, L. O., Andreasson, L., Brånemark, P. I., ... & Bolind, P. (2007). Clinical evaluation of the zygoma implant: 3-year follow-up at 16 clinics. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 65(10), 2033-2038.
- Malevez, C. (2012). Zygomatic anchorage concept in full edentulism. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 113(4), 299-306.
- Malevez, C., Abarca, M., Durdu, F., & Daelemans, P. (2004). Clinical outcome of 103 consecutive zygomatic implants: a 6–48 months follow-up study. *Clinical oral implants research*, 15(1), 18-22.
- Maló, P., de Araujo Nobre, M., & Lopes, I. (2008). A new approach to rehabilitate the severely atrophic maxilla using extramaxillary anchored implants in immediate function: a pilot study. *The Journal of prosthetic dentistry*, 100(5), 354-366.
- Miglorança, R., Ilg, J. P., Serrano, A. S., Souza, R. P., & Zamperlini, M. S. (2006). Sinus exteriorization of the zygoma fixtures: a new surgical protocol. *Implant News*, 3, 30-35.
- Miglorança, R. M., Coppedê, A., Rezende, R. C., & de Mayo, T. (2011). Restoration of the edentulous maxilla using extrasinus zygomatic implants combined with anterior conventional implants: a retrospective study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 26(3).
- Miglorança, R. M., Sotto-Maior, B. S., Senna, P. M., Francischone, C. E., & Cury, A. A. D. B. (2012). Immediate occlusal loading of extrasinus zygomatic implants: A prospective cohort study with a follow-up period of 8 years. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 41(9), 1072-1076.
- Mozzati, M., Monfrin, S. B., Pedretti, G., Schierano, G., & Bassi, F. (2008). Immediate loading of maxillary fixed prostheses retained by zygomatic and conventional implants: 24-month preliminary data for a series of clinical case reports. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 23(2).

- Nakai, H., Okazaki, Y., & Ueda, M. (2003). Clinical application of zygomatic implants for rehabilitation of the severely resorbed maxilla: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18(4).
- Parel, S. M., Brånemark, P. I., Ohmell, L. O., & Svensson, B. (2001). Remote implant anchorage for the rehabilitation of maxillary defects. *The Journal of prosthetic dentistry*, 86(4), 377-381.
- Peñarrocha-Diago, M., Covani, U., & Cuadrado, L. (Eds.). (2019). *Atlas of Immediate Dental Implant Loading*. Springer Nature.
- Peñarrocha, M., Boronat, A., & Garcia, B. (2009). Immediate loading of immediate mandibular implants with a full-arch fixed prosthesis: a preliminary study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 67(6), 1286-1293.
- Peñarrocha, M., Uribe, R., García, B., & Martí, E. (2005). Zygomatic implants using the sinus slot technique: clinical report of a patient series. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 20(5).
- Pi Urgell, J., Revilla Gutiérrez, V., & Gay Escoda, C. (2008). Rehabilitation of atrophic maxilla: a review of 101 zygomatic implants. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2008, vol. 13, num. 6, p. 363-370.
- Stella, J. P., & Warner, M. R. (2000). Sinus slot technique for simplification and improved orientation of zygomaticus dental implants: a technical note. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(6).
- Stevenson, A. R., & Austin, B. W. (2000). Zygomatic fixtures--the Sydney experience. *Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons*, 15, 337-339.
- Stiévenart, M., & Malevez, C. (2010). Rehabilitation of totally atrophied maxilla by means of four zygomatic implants and fixed prosthesis: a 6–40-month follow-up. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 39(4), 358-363.
- Takamaru, N., Nagai, H., Ohe, G., Tamatani, T., Sumida, K., Kitamura, S., & Miyamoto, Y. (2016). Measurement of the zygomatic bone and pilot hole technique for safer insertion of zygomaticus implants. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(1), 104-109.
- Tamura, H., Sasaki, K., & Watahiki, R. (2000). Primary insertion of implants in the zygomatic bone following subtotal maxillectomy. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 41(1), 21-24.
- Tuminelli, F. J., Walter, L. R., Neugarten, J., & Bedrossian, E. (2017). Immediate loading of zygomatic implants: A systematic review of implant survival, prosthesis survival and potential complications. *Eur J Oral Implantol*, 10(Suppl 1), 79-87.
- Vrielinck, L., Politis, C., Schepers, S., Pauwels, M., & Naert, I. (2003). Image-based planning and clinical validation of zygoma and pterygoid implant placement in patients with severe bone atrophy using customized drill guides. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 32(1), 7-14.

- Weischer, T., Schettler, D., & Mohr, C. (1997). Titanium implants in the zygoma as retaining elements after hemimaxillectomy. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12(2).
- Widmark, G., Andersson, B., Carlsson, G. E., Lindvall, A. M., & Ivanoff, C. J. (2001). Rehabilitation of patients with severely resorbed maxillae by means of implants with or without bone grafts: a 3-to 5-year follow-up clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 16(1).
- Zhou, W., & Wu, X. (2001). A quantitative study of the human zygomatic bone using the three-dimensional coordinate instrument. *Chin J Orthod*, 8, 55-58.



# GERİATRİK POPÜLASYONDA İNTİHAR DAVRANIŞI VE DELİRYUMUN PSİKİYATRİK ACİL OLARAK TANINMASI VE YÖNETİMİ

*Dr. Kerim Uğur<sup>1</sup>*

## **Giriş**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yaşlılık döneminin 65 yaş ve üstünü yaşlı, 85 yaş ve üzerini çok yaşlı olarak iki grupta sınıflandırılmıştır (DSÖ, 1984). Yaşlı bireylerde ortaya çıkan psikopatolojik durumların tanısı ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerika verilerine göre 2000 yılında 7 milyona ulaşan psikiyatrik bozukluğu bulunan yaşlı birey sayısı 2030 yılında iki katına çıkacaktır. Her ne kadar zaman içerisinde yaşlı hastalara yönelik ruh sağlığı hizmetlerinde artış olsa da bu grup hastaların ruh sağlığı hizmetlerine daha kolay erişim sağlaması önemlidir. Bu nedenle hastaların belki de sağlık tesisine ilk müracaat yeri olan acil servislere sağlanan ruh sağlığı hizmetleri geliştirilmesi önemli olacaktır. Yaşlı kişiler için, hızlı şekilde psikiyatri acil servisine yönlendirme, doğru tanı konulması, akut rahatsızlığın tıbbi bir hastalığa bağlı olup olmadığının veya psikiyatrik bir hastalığın başlangıcını yansıtmayı yansıtmadığının belirlenmesi açısından önemlidir. Doğru tanı konulmazsa ve uygun tedavi uygulanmazsa, tıbbi bir hastalık yaşamı tehdit edici boyuta ulaşabilir. Bunun yanında psikiyatrik bir hastalık ise daha kronik ve tedaviye dirençli bir hale dönüşebilir. Acil serviste görev yapan hekimin bu popülasyondaki hastalara bazı alanlarda daha dikkatli bakabilmesi önemlidir. Ne yazık ki, bu grup kişiler kimi zaman sağlık alanında hızlı ve etkin yardım alamamaktadır. Bunun nedenleri arasında yaşlılarda tıbbi ve psikiyatrik bozukluklar arasında çok yönlü ilişkilerle ilgili yeterince farkındalık sahibi olunmaması, yaşlanmanın psikososyal yönlerinin tam olarak anlaşılmamış olması ve geriatri eğitimi almış klinisyenlerin yeterli sayıda olmaması gibi faktörler sayılabilir. Bununla beraber tipik bir psikiyatri acil servisine kabul edilen hastaların sadece %5'ini yaşlı hastalar oluşturmaktadır (Errera ve ark.,1963). Bunun nedenleri arasında

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid Numarası: 0000-0003-3131-6564, Sağlık- Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Mail Adresi: premirek@gmail.com

talar oluşturmaktadır (Errera ve ark.,1963). Bunun nedenleri arasında yaşlıların tedavi kaynakları hakkına yeterince bilgi sahibi olmaması, sorunlarını kabullenmemeleri, hastaneye yatırılma korkusu yaşamaları, damgalanma kaygıları sayılabilir. Acil servis biriminde yapılan ruhsal değerlendirme tanımı koymak, tedaviyi düzenlemek ve gerekli diğer tıbbi birimlere yönlendirmeyi sağlamak açısından da önemlidir. Bu grup bireyler acil servislere sıklıkla psikotik ve/veya ajitasyonlu davranış, intihar eğilimi, ilaç/madde kötüye kullanımı, anksiyete, depresyon belirtileri ve yaşlı bireyin ihmali/istismarı nedeniyle müracaat etmektedir. Acil serviste değerlendirme yapan hekim bu durumların her birini dikkatle sorgulayarak hastayı değerlendirmelidir. Kimi zaman geçmişten gelen süregelen hastalıkların akut alevlenme evreleriyle ortaya çıkan durumlar ön planda olsa da genellikle bu grup hastalarda altta yatan fiziksel nedenlerden kaynaklı ruhsal bozukluklara neden olmaktadır.

Bu bölümde acil servise başvuran yaşlı bireylerin önemli psikiyatrik sorunlarından olan intihar davranışı ve diryumdan bahsedilecektir. Yaşlı poplasyonda intihar davranışının ve deliryumun acil psikiyatrik müdahale bağlamında değerlendirilmesi ve yönetimine odaklanılmıştır. Bu bölüm ile yaşlı hastalarda en önemli psikiyatrik aciller arasında yer alan intihar ve deliryuma kapsamlı bir bakış geliştirilmesi amaçlanmıştır.

### **Geriatrik İntihar Davranışı**

Her psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi yaşlı bireylerde ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar da biyolojik, sosyal ve psikolojik durumlardan köken alır. Yaşlanma ile ortaya çıkan güç ve yeti kaybı, değişen toplumsal roller, ekonomik zorluklar, gün geçtikçe çevreye bağımlı bireyler haline gelme ve yaşlılığı getirdiği kronik hastalıklar yaşam süresinde gerçekleşen uzama ile ortaya çıkan sorunlardır (Jeste, 2009). Bir çok araştırmada yaşla birlikte intihar davranışının ve intihar davranışı şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Bu artışın özellikle 65 yaşından sonra daha da arttığı ve 75 yaşından sonra ise en yüksek seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (Blazer ve ark., 2004 ). Ayrıca tamamlanmış intiharların hızı a yaşla birlikte artmaktadır. Erkek yaşlılarda intihar hızı genel ortalamanın 3-4 kat üstündedir (Özgüven, 2008).

Her yaş grubu için önemli bir ölüm nedeni olan intihar davranışını yaşlılarda da önleyebilmek ve tedavi stratejileri geliştirmek önemlidir. Bu nedenle çoğu zaman yaşlı hastaların intihar davranışı sonrası ilk hastane miracaat yeri olabilen acil servislere bu durumun doğru yönetilmesi önemlidir.

### ***Epidemiyoloji***

İntihar Amerika Birleşik Devletler’inde (ABD) en önemli ölüm nedenleri arasında 11. sıradadır. Bu oran 100,000 kişi başına 11 tamamlanmış intihar ile, 2002 yılında 31,655 kişinin intihar nedeniyle ölüme karşılık gelmektedir (WHO, 2009). Yaşlı yetişkinler toplumun genel popülasyona göre daha yüksek intihar riski altındadır. Yaşlılarda yaşı daha yüksek hasta (85 yaş ve üzeri olarak tanımlanır) grubunda intihar oranı 100,000 birey başına 18 ile daha yüksek orandır. 85 yaş ve üzerindeki erkeklerin intihar etme oranı ulusal yaşa göre ayarlanmış oranın neredeyse altı katıdır (Kochanek ve ark., 2004). Yaşlılarda her 4 intihar girişiminden 1 tanesi tamamlanmış intiharla sonuçlanırken bu oran genel popülasyonda 8’de 1 ve 20 ‘de 1 oran aralığında değişmektedir (Pearson & Brown, 2000) (Conwell, 1995). İntihar yöntemi şiddeti açısından da yaşlı bireyler daha şiddetli intihar yöntemlerini denemektedirler. Bunlar arasında en yüksek oran ateşli silah kullanımınıdır. Diğer yöntemler ise sırasıyla yüksekten atlama, ası, ve boğulmadır (WHO, 2009). Bu popülasyonda fiziksel hastalık yükünün daha fazla olması, psikolojik dayanıklılığın ve dirençlerinin daha az olması intihar davranışının öldürücülüğünün artırabilir (Szanto ve ark., 1997).

Ayrıca, yaşlı yetişkinlerin yalnız yaşama oranı yüksektir; bu nedenle, intihar girişimi sonrası kurtarılmaları için kendi kendine zarar veren davranışların zamanında fark edilmesi ve tıbbi yardım alabileceği acil servislere hızlıca ulaştırılma olasılığı daha düşüktür (Conwell ve ark., 2002). Bununla birlikte yaşlılarda tamamlanmış intihar girişimi olanlarda girişimi daha gizli planladıkları, fark edilme ihtimaline karşı daha iyi önlem aldıkları ve intihar planlarını iyi gizleme oranlarının daha yüksektir. Amaçlarını başkalarına iletme oranları daha düşüktür ve daha genç örneklere göre daha yüksek ölme isteği göstermektedirler (Conwell ve ark., 2002) (Merrill & Owens, 1990) (Caine & Conwell, 2001) (Carney ve ark., 1994).

Frierson ve meslektaşları (1991) intihar girişiminde bulunan gençlere kıyasla yaşlılarda eylemin daha fazla planlandığını tanımlamıştır. Ayrıca, özellikle yaşlı erkeklerin intihar girişimi geçmişine sahip olma olasılığı daha düşüktür. Bu bahsedilen karakteristik özellikler, intihar riski yüksek olan yaşlı kişilerin acil risk altında olduğunun tanımlanmasının daha güç olduğunu göstermektedir (Pearson & Brown, 2000). Birçok çalışmada intihar nedeniyle hayatını kaybeden yaşlıların %70’in üzerinde intihar girişiminde buldukları ay içerisinde psikiyatri hekimlerini ziyaret ettiği belirtilmiştir. Bu ziyaretlerin özellikle intihar girişiminden 1 hafta önce yapıldığı gösterilmiştir (Conwell ve ark., 1991). Bu bulgular ışığında yaşlılarda ölümle sonuçlanma oranı daha da yüksek olan

intihar davranışı riskinin hızlı ve agresif müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır. Yaşlılarda intihar davranışının daha planlı olması ve intihar yöntemlerinin daha ölümcül olması nedeniyle, amaç intihar davranışının gelişimi için risk oluşturan rahatsızlıkların tanımlanması ve tedavisinin hızlıca yapılmasına odaklanılmalıdır (Conwell, 2001).

### **Risk Faktörleri**

İntihar riskini arttıran faktörler genel olarak demografik, sosyal, tıbbi, biyolojik ve son olarak da psikiyatrik risk faktörleri olarak sınıflandırılır. Araştırmalarda demografik olarak yaşlılarda intihar oranlarını etkileye üç önemli değişken saptanmıştır. Bu değişkenler cinsiyet, ırk ve medeni haldir. Erkek cinsiyet, beyaz ırk ve evli olmama intihar riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (WHO, 2009) (Sudak, 2009). Bu değişkenlerin yanında sevilen birisinin kaybı, emeklilik, sosyal yaşamdan uzaklaşma, fiziksel hastalıklara bağlı kısıtlılık yükünün artması gibi birçok sosyal stres etkeni yaşlılarda intihar davranışıyla ilişkilendirilmiştir. Bu stres etkenlerinin özellikle intihar girişimi öncesi birkaç hafta içerisinde daha yoğun yaşanma eğilimi gösterir (Conwell & Brent, 1995) (Berglund & Ojehagen, 1998) (De Leo & Arnautovska, 2016). (Petronis ve ark., 1990) (Sculman, 1978). Çalışmalarda yalnız yaşama, yetersiz sosyal destek ve yakın kaybının yaşlılarda intihar insidansında artış ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir (Barracough, 1971) (Murphy ve ark., 1992) (Alexopoulos ve ark., 1999). Özellikle bu ilişkinin yalnız yaşama ile sonuçlanabilen boşanma veya vefat nedeniyle dul kalmanın ilk 4 yılında en yüksek düzeyde olduğuna dikkat çekilmiştir (Conwell & Duberstein, 2001) (Duberstein ve ark., 1998).

İntihar eden kişilerin %90 kadarında intihar davranışında bulunduğu dönemde var olan veya daha önceden geçirilmiş psikiyatrik rahatsızlık bulunduğu araştırmalarda gösterilmiştir (Szanto ve ark., 2001). Bununla birlikte intihar girişiminde bulunan yaşlıların sadece %0-13'ünde herhangi bir psikiyatrik bozukluk olmadığı belirtilmiştir (De Leo, 1999). Yaşlılarda tamamlanmış intihar girişimine en çok eşlik eden psikiyatrik hastalık depresyondur (Waern ve ark., 2002) (Conwell ve ark., 1995). Yaşlılarda ortaya çıkan intiharlar birçok konuda olduğu gibi bu konuda da gençlerden farklılık göstermiştir. Gençlik yıllarında intihar davranışına madde kullanımı bozukluğu ile eş tanımlı duygudurum bozukluklara eşlik etmektedir (Waern ve ark., 2002). Yine geçirilmiş depresyon hastalığı öyküsünde yaşlılarda tamamlanmış intiharlarda sıklıkla karşılaşılan bir psikiyatrik öyküdür (Conwell ve ark., 1995). Yaşlılarda intihar davranışı ile ilişkilendirilen ikinci psikiyatrik bozukluk ise madde-alkol kullanım bozuklukla-



rıdır. Psikolojik otopsi çalışmalarında tamamlanmış intihar davranışı ile hayatını kaybeden yaşlıların %3 ila %44'ünde madde-alkol kullanım bozukluğu olduğu belirtilmiştir (Carney ve ark., 1994) (Conwell ve ark., 1991) (Barracough, 1971). Uzun süre alkol kullanımı olan yaşlılarda geçmiş intihar girişimi öyküsü ve depresyon birlikteliğinde intihar riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Dhossche ve ark., 2000). Genç popülasyonda kişilik bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve psikotik bozukluklar intihar davranışı riskinde artışla ilişkilendirilse de yaşlılarda bu bozukluklar intihar davranışında daha az rol almaktadır (Merrill & Owens, 1990).

Fiziksel hastalık yükü ve beraberinde ortaya çıkan kısıtlılık da yaşlılarda intihar davranışı riskinde artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Pearson & Brown, 2000) (Conwell ve ark., 2002) (Alexopoulos ve ark., 1999). Rich ve arkadaşları intihar nedeniyle hayatını kaybeden 80 yaş üstündeki kişilerde fiziksel hastalığın en sık karşılaşılan stres kaynağı olduğunu belirtmişlerdir (Rich ve ark., 1991). Bununla birlikte Juurlink ve ark nin intihar nedeniyle hayatını kaybetiş hastalar üzerinde yaptığı çalışmada Konjestif kalp yetmezliği, kornik akciğer hastalıkları intihar riskinde artışla ilişkili bulunmamıştır (Juurlink ve ark., 2004). Bu verinin yanında bir diğer çalışmada HIV/AIDS, Huntington Hastalığı, Malign Neoplazmlar, MUltipl Skleroz, peptik ülser, renal yetmezlikler, omurilik yaralanmaları ve sistemik lupus eritematozus intihar riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Harris & Barralough, 1994). Ayrıca yoğun somatik belirtiler, fiziksel hastalığın ilerlemesi ile ilgili kaygılar, sonrasında aileye yük olma korkusu intihar riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Szanto ve ark., 2002). Yaşlılarda intihar ile mücadelede birey odaklı yaklaşımla kişilerin fiziksel sağlığının dikkate alınması intihara müdahalede önemli yer tutmaktadır.

İntihar davranışının nörobiyolojisinde başta seratonerjik, nöradrenerjik ve nöroendokrin sistemler olmak üzere birçok nörobiyolojik sürecin rol oynadığı düşünülmektedir (Rifai ve ark., 1992). İntihar davranışlarında dürtüsel/agresif davranışlar rol oynayabilir. Nörobiyolojik süreçler bu tepkiler üzerinde rol oynayabilir. Daha planlı ve düşünülmüş intihar girişimlerinin olduğu yaşlılardan daha çok plansız ve dürtüsel intihar girişimlerinin olduğu genç kişi popülasyonunda bu süreçler daha önemlidir. Yaşlılarda depresyonun intihar davranışına sıklıkla eşlik ettiği düşünülürse tedavi müdahalelerinde biyolojik süreçlerin özellikle depresyon açısından katkısı inkar edilemeyecektir. Yukarıda belirtildiği üzere yaşlılarda intihar davranışı için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Genç popülasyona göre daha sıklıkla ölümle sonuçlanan intiharların olduğu yaşlılarda acil servis şartlarında intihar davranışı riskini ön görebilmek için risk faktörlerinin özenli bir şekilde sorgulanması oldukça önemlidir.

### **Değerlendirme**

Genel olarak intihar girişiminde bulunan yaşlıların intihar girişimi öncesi 1 ay içerisinde doktorlarına başvuruda bulunuyor olması biz sağlık çalışanlarına yaşlı hastalarımızı intihar riski açısından intihar girişiminden önce dikkatlice değerlendirmemiz için şansımız olduğu gerçeğini doğurmaktadır. Özellikler depresyonun ciddi oranda intihar için risk faktörü olması bizlerin yaşlı hastalarda depresyonu sorgulamasını gerektirir. Bunun yanında intihar riskini arttıran demografik, psikiyatrik, sosyal ve tıbbi faktörlerde yüksek risk altında olan bireylerde dikkatlice sorgulanmalıdır. İntihar olasılığı ve intiharın ölümle sonuçlanma oranı ilave risk faktörleri ile artabilir. Acil psikiyatri birimlerinde görev yapan hekimin bu riski tespit etmede ve olası sonucu önlemede önemli rolü bulunur. Bu rol intihar olasılığındaki artış ile ilişkilendirilen psikososyal ve tıbbi özellikleri belirlemek ve yüksek riski olan hastaları belirlemektir. Genel tıbbi rahatsızlıkları belirlemenin yanında geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü, geçmiş intihar girişimi varlığı ve bunun plan, yöntem vb değişkenler açısından tanımlanması, sosyal destek, yakın zaman içerisinde yaşantılanan örseleyici yaşam olayları dikkatlice sorgulanmalıdır. Ani kararlar vasiyet yazılması, ateşli silah alınması, ilaçlarını biriktirmesi intihar ile ilgili önemli ipuçları olarak değerlendirilebilir. Bunların saptanması için intihar olasılığı olan yaşlılarda aile görüşmesinin yapılması önemlidir.

İntihar girişiminde bulunma olasılığı yüksek kişilerin genellikle duygu ve düşüncelerini gizleme eğilimi içerisinde olduklarına dair kanıtlar bulunmaktadır (Moscicki & Caine, 2004). Fakat intihar düşünceleri hekim tarafından sorgulandığında sıklıkla kişiler bunu hekime söyleme eğilimindedir (Waern ve ark., 1990). Bu nedenle intihar düşüncesi mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca tüm hastalara son dönemdeki ruhsal durumları, uyku-iştah düzenleri, ailevi, mesleki ve sosyal yaşam döngüleri değerlendirilmelidir. İntihar düşüncesi olan hastalara plan yapıp yapmadığı, kendine zarar verme amacı ve bunu gerçekleştirmeyi planladığı yollar, ölüm isteği, bu isteğin aktif veya pasif bir ölüm isteği olduğu dikkatlice sorgulanmalıdır. Daha kapsamlı değerlendirme için intihar davranışı, depresyon, kaygı düzeyleri gibi değişkenleri değerlendiren psikometrik incelemeler yapılabilir.

### **Yönetim**

İntihar olasılığı olan yaşlı bir bireyin yönetilmesinde ilk adım kapsamlı bir risk değerlendirmesidir. Sonrasında bakım ihtiyacı ve yoğunluğu belirlenmelidir. Gerekli durumlarda Psikiyatri Kliniklerine yatış önemli bir seçenektir. Bu seçenek uygun izlem ve tedavi uygulanırsa kişinin kendisine zarar vermesini

engeller (Nemeroff ve ark., 2001). Ayrıca yatış seçeneği ile daha hızlı ve etkin tedavi düzenlenebilir. Eğer intihar nedeniyle ciddi hayati riski olan birey hastaneye yatışı reddederse sorumlu doktor ilgili yasalar gereği mahkeme emriyle kişiyi tedaviye yönlendiren prosedürü başlatmakla sorumludur. Hasta yatırılarak takip edilmeyecekse evde yeterli izlem sağlanması, psikiyatrik tedavi için hızlı yönlendirme sağlanması ve olası intihar etme yollarına ulaşmasını engellemek için gerekli müdahalelerin yapılması önemlidir.

Acil durum yönetildikten ve iyileşme sağlandıktan sonrada bu kişilerin ayaktan takibi önemlidir. Bu takip sadece psikiyatrik bozukluğun idame tedavisini içermemelidir. Geçmiş intihar girişiminin gelecekte intihar davranışı açısından risk kabul edileceği aşıkardır. Bu nedenle bu kişilerin psikiyatrik takiplerinin düzenli olması ve gerekli sosyal destek sistemlerinden faydalanmasının sağlanması önemlidir. Yaşlı bireylerde intiharların önlenmesi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Genel olarak yaşlı intiharlarının önlenmesinde 3 yöntem kullanılır. Bunlardan birincisi olan birincil önleme ekonomik koşulların düzenlenmesi, sağlıklı olmanın sağlanması, emeklilik, güçlü sosyal destek ağlarını içeren intiharlara sebep olan faktörlerin oluşmaması için yapılan çalışmaları içerir. İkincil önleme ise intihar düşüncesinin araştırılması, yardım merkezlerinin kurulması, intihar girişiminin izlenmesi, ruhsal hastalığın tedavisi, toplum temelli ruh sağlığı hizmet ağlarının kurulması, sağlık personelinin eğitilmesi, fiziksel hastalığın ruhsal sonuçlarının tedavisini içeren intihar krizini önlemeye yönelik uygulamalardır. Sonuncusu ise krize müdahale, bireysel ve grup terapileri, bireyin yeniden sosyalleştirilmesi, yardım gruplarının etkinleştirilmesi ve eğitim programlarını içeren üçüncül korumadır.

Yaşlılarda acil psikiyatrik durumlardan belki de en önemlisi intihardır. İntihar davranışı çok yönlü karmaşık bir davranış örüntüsüdür. Yaşlı bireylerde ölümle sonuçlanma olasılığı daha yüksek olan intihar davranışının dikkatlice değerlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin hızlıca yapılması yaşlılarda intihara bağlı mortaliteyi önemli oranda azaltacaktır.

## **Deliryum**

Deliryum, bilişsel işlevlerde bozulmalar, algı bozuklukları, dikkatle ilgili sorunlar ile seyreden gün içerisinde semptomlarda dalgalanmaların olduğu akut konfüzyonel bir durumdur. Yaşlı yetişkinlerde yaygın olarak gözlenen bu durum yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. (Inouye, 2006) (Inouye ve ark., 1990) (Marcantonio, 2011). Her ne kadar yaşlı popülasyonda %10-%16 arasında prevelans bulunmasına rağmen acil servislerde her 6 yaşlı kişiden 1'inde deliryum tanısı konulduğu bildirilmiştir (Elie ve ark., 2000) (Han ve ark.,

2009) (Hustey & Meldon, 2002) (Kakuma ve ark., 2003) (Monette ve ark., 2001) (Naughton ve ark., 1995) (Hustey ve ark., 2003) (Francis, 1993) (Levkoff ve ark., 1992). Bu veriler bize acil servislerde deliryum tablosunun çok az oranda tanınabildiğini göstermektedir. Acil servis hekimlerinin deliryumu tanımaması tanının gecikmesine, deliryum tablosu için altta yatan nedenlere yönelik tedavinin planlanmasına ve deliryumlu bir hastanın uygun tedavi almadan acil servisten taburcu edilmesine neden olabilir. Yüksek Mortalite ve morbidite ilişkilendirilen deliryumun hastanın çoğu zaman ilk hastaneye müracaat yeri olan acil servislerde tespit edilmesi ve uygun tedavi planının oluşturulması önemlidir. Bu nedenle acil servisler deliryumun belirlenmesi ve klinik yönetiminin başlatılabilmesi için stratejik öneme sahiptir.

### ***Epidemiyoloji***

Akut olarak ortaya çıkan Deliryum tablosu tıbbi hastalıkları nedeniyle hastanede yatan tüm erişkin hastaların %10-20'sinde, yaşlı hasta grubunun %30-40'ında ve yaşa bakılmaksızın yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastaların %80'lere ulaşacak şekilde ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (APA, 1994). Her ne kadar bu oranlar belirtilmiş olsa da hasta grupları, tanısız değerlendirme, değişken tanı testleri gibi sorunlar nedeniyle delirium prevalansına ilişkin birçok farkı sonuç elde edilmiştir. Hastaneye yatırılan yaşlı hastalardan cerrahi operasyon geçirenlerde deliryum insidansı %74'e kadar yükselebilmektedir (Holroyd-Leduc ve ark., 2010). Kalça kırığı operasyonları sonrası %25-%65 arasında değişen oranlarda deliryum gözlenebilir. Acil tıbbi bir durum olan ve mortalite-morbidite oranlarında ciddi artışlara sebep verebilen Deliryum tablosu nedeniyle ABD verilerine göre yıllık olarak 152 milyar dolara kadar sağlıkla ilişkili masrafa sebep olabilmektedir (Leslie ve ark., 2008). Türkiye verileri açısından yapılan kapsamlı bir çalışmada deliryumun yaygınlığı, medikal nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda %10-30, hastanede yatan yaşlı hastalarda %10-40, kanser tanısı ile hastanede izlenen hastalarda %25, AIDS (Acquired Immun Deficiency Syndrome) tanısı almış olan olgularda %40, postoperatif dönemdeki hastalarda %51, terminal dönem hastalarda %80 olarak saptanmıştır (Türkcan, 2001). Acil servislerde bu oran %5-10 arasında değişmektedir (Yang, 2013) (Karadaş, 2015).

### ***Etyolojisi ve Risk Faktörleri***

Deliryum tablosu için en önemli risk faktörlerinden birisi yaştır. İleri yaşta olmak deliryum için önemli bir risk faktörüdür. 65 yaş üstü hastaların %30-%40 aralığında ömür boyu 1 kez deliryum atağı geçirirler. Bunun yanında

huzurevi sakini olmak, önceden varolan bir beyin hasarına (demans, serebrovasküler hastalık ve tümör gibi) sahip olmak, alkol bağımlılığı, geçirilmiş deliryum atağı öyküsü, malnütrisyon, erkek cinsiyet, geçirilmiş depresyon atağı, immobilité, düşme öyküsü, duygusal bozukluklar, dehidratasyon gibi durumlar deliryum için risk faktörü oluşturur (Inouye, 2016). DSM-5'e göre erkek cinsiyet deliryum için bağımsız risk faktörüdür (Yang, 2013).

Deliryumda etyolojik faktörler çeşitlilik gösterir. Bu nedenle etyolojik faktörleri hatırlatmayı kolaylaştırmak için "I WATCH DEATH" şeklinde bir kısaltma yapılmıştır. Bu kısaltmaya göre deliryum etiyojisinde; I (infections) enfeksiyonlara, W (withdrawal) yoksunluk durumlarına, A (acute metabolic conditions) akut metabolik durumlara, T (trauma) travmalara, C (central nervous system's pathologies) santral sistemi patolojilerine, H (hypoxia) hipoksiye, D (deficiencies) eksikliklere, E (endocrinopathies) hormonal bozukluklara, T (toxins) toksinler veya ilaçlara, H (heavy metals) ise ağır metallere karşılık gelmektedir (Kaya ve ark., 2013). Acil servislerde bu tip bir kısaltmadan yararlanılması klinik pratikte hekime yardımcı olabilir. Çok faktörlü ve neredeyse tamamen altta yatan metabolik neden bağlı olarak ortaya çıkan delirium tablosunun acil servislerde tanınabilmesi için risk faktörlerinin ve etyolojik faktörlerin akılda tutulması önemli olacaktır.

Deliryum için tanımlanan risk faktörlerini deliryum için yatkınlık oluşturan (predispozan) ve deliryumu başlatan (presipitan) olarak iki ayrı grupta toplanabilir. Deliryuma yatkınlık oluşturan faktörler hastanın hastaneye kabul edildiğinde var olan ve başlangıçtaki hassasiyetini belirleyen faktörler iken deliryumu başlatanlar ise hastanın bulunduğu fiziksel ortamdan kaynaklanan olumsuz uyaranlar ve hastane ile ilişkili etkenlerdir (Topuz & Doğan, 2012). Deliryuma yatkınlık yaratan nedenler arasında 65 yaş ve üzeri olmak, erkek cinsiyet, demans, deliryumu depresyon, bilişsel bozulma olması, fonksiyonel bağımlılık, hareketsizlik, düşme öyküsü, düşük fiziksel aktivite düzeyi, işitme ve görme sorunları olması, dehidretasyon, malnütrisyon, psikoaktif ilaç kullanımı, antikolinergik ilaç kullanımı, alkol kullanım bozukluğu, ağır tıbbi hastalıklar, inme, kronik veya akut böbrek yetmezliği, AIDS enfeksiyonu, kırıklar, travma ve metabolik hastalıklar sayılabilir. Presipitan faktörler arasındaysa sedatif-hipnotik ilaç kullanımı, menenjit, ensefalit, intrakranial kanama, enfeksiyonlar, hipoksi, şok, ateş veya hipotermi, anemi, serum albümin düzeylerinde düşme, ortopedik ve kardiyak cerrahiler, yoğun bakımda yatış, fiziksel tespit uygulanması, idrar sondası kullanılması, çoklu prosedür uygulanması, ağrı, duygusal stres ve uzun süre uykusuzluk sayılabilir (Inouye, 2016).

### Değerlendirme

Deliryum tablosunda bilişsel alanların neredeyse tamamında bozulmalar izlense de en sık dikkat alanında bozulma olur. Deliryum tablosunda ki hasta dikkatini odaklama, sürdürme ve kaydırma da sorunlar yaşar (Trzepacz ve ark., 2001). Yer, zaman ve kişi oryantasyonu bozulabilir. Bunun yanında yakın ve uzak bellek (dikkate sekonder), görsel-uzamsal yetenekler ve yürütücü işlevlerde bozulabilen bilişsel alanlardır. Deliryum tablosu olan hastalarda psikotik belirti ve bulgular da gözlenebilir. Görme varsanıları, halüsinasyonları içeren algı bozulmaları, paranoid ve organize olmayan sanrılar gibi düşünce bozulmaları da eşlik edebilir. Genellikle geri dönüşlü olan bu tabloya sinirlilik, irritabilite, duygulanımda ani değişikliklerde eşlik edebilir (Yudofsky & Hales, 2002).

Beyin sapı aktive edici sisteminin hipoaktif ya da hiperaktif olmasına göre; klinik olarak üç tip deliryumdan söz edilmektedir. Hiperaktif (ajite, hiperalert) tip % 30 oranında görülür. Daha çok madde yoksunluğunda görülür. Sanrı, halüsinasyon, ajitasyon, yönelim bozukluğu ön plandadır. Hastanede kalma süresi daha kısa ve prognozu daha iyidir. Hipoaktif (letarjik, hipoalert) tip % 24 oranında görülür. Depresif, katatonik belirtiler, letarji ve uyanıklık düzeyinde azalma belirgindir. Bu grup hastalar konfüzedir ve yorgun görünümündedir. Karışık (mikst) tip ise % 46 oranında görülür. Her iki tipin de özelliklerini taşır. Bu grupta klinik belirtiler kısa sürede önemli değişiklikler gösterir (Heymann ve ark., 2007) (Voyer ve ark., 2005).

DSM-5 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Deliryum tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir.

A. Dikkat (dikkatini yönlendirme, odaklanma, sürdürme ve kaydırma yeterliğinde azalma) ve ayırımında olma bozukluğu (çevreye yöneliminde azalma).

B. Bu bozukluk, kısa bir süre içinde gelişir (genellikle saatler, birkaç gün içinde), temel dikkat ve ayırımında olma düzeyinde bir değişiklik vardır ve ağırlığı gün içinde dalgalanmalar gösterir.

C. Bilişte ek bir bozukluk (örn. Bellek bozukluğu, yönelim bozukluğu, dil, görsel-uzamsal yeterlilik ya da algı).

D. A ve C tanı ölçütlerinde sözü edilen bozukluk, daha önceden var olan yerleşik ya da gelişmekte olan başka bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve koma gibi, ileri derecede azalmış uyanıklık düzeyi bağlamında ortaya çıkmamaktadır.

E. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında, bu bozukluğun başka bir sağlık durumunun, madde esrikliğinin ya da yoksunluğunun (kötüye kullanılabilen bir madde ya da ilaç) ya da toksinle karşılaşmanın doğrudan fizyolojiyle ilgili etkilerinden kaynaklandığına ya da çoğul nedensel etkenlere bağlı olduğuna ilişkin kanıtlar vardır (APA, 2013).

Her ne kadar DSM-5'de tanı için ölçütler belirlense de deliryum tanısını koymaya yardımcı olan tarama testleri de bulunmaktadır. Tarama testleri tanı konusunda yol gösterici olsa de ayırıcı tanı konusunda klinisyene kısıtlı seviyede yardım eder (Inouye ve ark., 1990) (Trzepacz ve ark., 2001) (Yudofsky & Hales, 2002). Tarama testleri hazırlanırken psikiyatri dışı hekimler ve hemşirelerinde rahat şekilde uygulaması amaçlanmıştır. Acil serviste görev yapan sağlık çalışanları içinde uygulaması kolay testlerdir. En sık kullanılan araçlar Konfüzyon Değerlendirme Ketodu (KDM), Mini Mental Test (MMT) ve saat çizme testidir (SÇT). Ülkemizde deliryum ile ilgili çalışmalarda Aydemir ve ark. (1998) tarafından geliştirilen Deliryum Derecelendirme Ölçeği daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Trzepacz ve ark., 1988) (Trzepacz ve ark., 2001). Yaşlı hastaların acil servise başvurularında deliryum açısından da değerlendirme yapılması önemlidir. Daha çok yatkinlik yaratan faktörlerin eşliğinde altta yatan organik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bu akut başlangıçlı, dalgalanmalar gösteren ve çoğunlukla geçici olan bu tablonun tanınmasında dikkatli yapılacak psikiyatrik muayene kadar risk faktörlerinin sorgulanması da oldukça önemlidir.

### ***Yönetim ve Tedavisi***

Deliryumun yönetiminde en önemli iki kavram davranış bozukluğunu yönetmek ve altta yatan tıbbi bozukluğu bulmak ve tedavi etmeyi içerir. Deliryum yaşlı hasta acil serviste tanı aldığında yönetimdeki ilk kavram olan davranış bozukluğunu yönetmek için bazı destekleyici tedbirler alınmalıdır. Bu tedbirler hidrasyonun sürdürülmesi, kısıtlamlardan kaçınılması, hastanın mobilize edilmesi, ortam gürültüsünün azaltılması, basit, anlaşılır ve yönlendirici uyarılarda bulunulması, hastanın kendisini güvende histemesi, bakıcı ihtiyacının giderilmesi ve varsa ağrısının yönetilmesidir. Eğer hasta davranışı hastanın bakımını veya güvenliğini etkiliyorsa düşük doz nöroleptikler (örn: haloperidol) uygulanabilir. Daha sonra hasta uygun post-akut ortama yönlendirilmelidir. Deliryum yönetiminde olmazsa olmaz ikinci adım altta yatan tıbbi bozukluğun bulunması ve uygun tedavinin verilmesidir. Bu bağlamda ilk yapılması gereken detaylı bir ilaç öyküsü alınması, travma veya metabolik hastalık öyküsü sorgulanması ve temel laboratuvar incelemelerinin yapılmasıdır.

Altta yatan nedenler arasında özellikle ilaç kullanımı, travma öyküsü, enfeksiyon ve metabolik hastalıklar sayılabilir. Bu değerlendirme esnasında nörogörüntüleme, lomber fonksiyon, enfeksiyon testleri, EEG vb gibi incelemeler yapılmalıdır (O'Mahony ve ark.,2011) (Barr ve ark., 2013). Araştırmalarda en sık altta yatan nedenler metabolik ensefalopati, ilaç toksisitesi, alkol ve yatıştırıcı yoksunluğu olarak belirtilmiştir (Francis ve ark., 1990). Yönetim aşamasının ikinci basamağında tespit edilen altta yatan deliryum nedenine yönelik spesifik tedavi yapılmalıdır.

Deliryum için mutlaka destekleyici tıbbi bakım verilmelidir. Bu bakım yeterli hidrasyon ve beslenmenin sağlanması, hareketlilik ve hareket aralığının artırılması, ağrı ve rahatsızlığın tedavisi, cilt bozulmasının önlenmesi, inkontinansın iyileştirilmesi ve aspirasyon pnömonisinin en aza indirilmesini içermelidir (Barr ve ark., 2013). Destekleyici tıbbi bakım hizmeti mutlaka korkmuş veya çaresiz hissedebilecek aile ve diğer bakıcıları da içermelidir. Bu kişilere de hastaya uygun yaklaşım ve bakım açısından bilgi verilmelidir. Deliryum tedavisi bazı zamanlar uzun sürebilir ve subakut döneme de sarkabilir (Bergmann ve ark., 2005). Bakımın hastane dışındaki yeni ortamda yapılması, yaşlı hastalar için özel bir güvenlik açığı doğurabilir. Zihinsel durumla ilgili bilgileri tedaviyi üstlenen ekibe aktarmak ve hastayı destekleyen doğru iletişimin kurulmasını sağlamak oldukça önemlidir (Boockyar ve ark., 2005).

### ***Ajitasyonun Yönetilmesi***

Deliryumlu yaşlı bireylerde ortaya çıkan yıkıcı davranışların yönetilmesi deliryum tedavisinin önemli ve zorlayıcı bir yönüdür. Bu sorunlar nedeniyle hastalarda düşme, bilinçsizce ve istemeden intravenöz hatları, beslenme tüplerini ve idrar sondalarını çıkarma riski oluşur (Peterson ve ark., 2006). Bu gibi durumlarda ilk önce semptomların kontrolü sonrasında mümkünse sadece farmakolojik olmayan girişimlerin uygulanması gerekir. Bu uygulamaların yeterli olmadığı durumlarda kısıtlı miktarda farmakolojik tedaviye başvurulmalıdır. Farmakolojik ajanlarla ilgili veriler çalışmaların metodolojik kısıtlılığı nedeniyle yetersizdir (Inouye ve ark., 2014). Ayrıca çalışmalarda deliryum tedavisinde farmakolojik ajanların kullanılmasının deliryum semptomlarından daha çok bakıcı yükündeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Landefeld ve ark., 1995).

### ***Farmakolojik Olmayan Tedaviler***

Farmakolojik olmayan tedavilerin seçiminde klinik durum önemlidir. Hafif konfüzyon ve ajitasyon çevresel ve kişilerarası düzenlemelere iyi yanıt vere-



bilir. Bu düzenlemeler yüksek ortam gürültüsünün azaltılması, sık oda değişiminin engellenmesi, gün döngüsüne göre oda aydınlatmasının sağlanmasıdır. Sık yönlendirme, kafa karıştırıcı olmayan sözel yönlendirmeler yıkıcı davranışları azaltabilir. Hastanın bakımı mutlaka bir tanıdığı ile yapılmalıdır. Eğer bu mümkün değilse profesyonel bir bakıcı kullanılmalıdır. Ortaya çıkabilecek sanrı ve varsanılar desteklenmemeli ve eleştirmemelidir (Landefeld ve ark., 1995). Fiziksel kısıtlamaların ajitasyonu arttırabilir. Bu nedenle son çare olarak nadiren kullanılmalıdır. Sabit gözlem uygulanması (tercihen aile üyesi tarafından yapılmalıdır) daha etkili olabilir (Inouye ve ark., 2007).

### ***Farmakolojik Tedaviler***

Farmakolojik tedaviye şiddetli ajitasyon durumlarında başvurulmalıdır. FDA tarafından deliryum yönetiminde kullanılacak hibir ilaç onaylanmamıştır (Schneider ve ark., 2005). Antipsikotik ilaçların deliryum yönetiminde kullanılması daha çok mortalite ve olası inme riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bu ilaçların kısa süre ve etkili oldukları en düşük dozlarda kullanılması önerilmiştir (Flaherty ve ark., 2011). Klinik uygulamalarda ajitasyonun yönetilmesinde çaresiz kalınan durumlarda kullanımın başvurulsa da antipsikotik ilaçların kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Bir çalışmada bu tip ilaçların kullanımının ajitasyon şiddetini azalttığı gösterilse de bir başka çalışmada plaseboya göre belirgin fark oluşturmadığı saptanmıştır (Girard ve ark., 2018) (Breitbart ve ark., 2005) (Hakim ve ark., 2013) (Kalisvaart ve ark., 2005). Genel olarak şiddetli veya orta şiddetli ajitasyon ve psikotik bulguların yönetiminde tek seferde 0,5-1 mg olmak üzere günde 5 mg'a kadar haloperidol kullanılması önerilmektedir. Haloperidol oral, intravenöz ve intramuskuler olarak kullanılabilir. Sürekli veya profilaktik tedavi önerilmemektedir. İntravenöz uygulama sırasında QT uzaması dikkatlice takip edilmelidir (Schneider ve ark., 2005) (Girard ve ark., 2010). Uzun klinik deneyimler nedeniyle haloperidol standart tedavi olarak görülmektedir (Gichirst ve ark., 2012). Bazı çalışmalarda atipik antipsikotiklerin ( ketiapin, ziprasidon, olanzapin, risperidon) haloperidole benzer etkileri ve düşük yan etki potansiyelleri olduğu belirtilmiştir (Parellada ve ark., 2004) (Skrobik ve ark., 2004) (Hawkins ve ark., 2013). Haloperidolü risperidon ve olanzapin ile karşılaştıran çalışmalarda deliryum tedavisinde benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (Lonergan ve ark., 2007). Bir başka çalışmada plaseboya göre ketiapin daha kısa deliryum süresi, ajitasyonun azalması ve eve daha yüksek taburcu olma oranı ile ilişkilendirilmiştir (Devlin ve ark., 2010). Yoğun bakım ünitesinde haloperidol, ziprasidon ve plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada bu ilaçların mortalite üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (Girard ve ark., 2010). Ekstrapiramidal yan etkiler yüksek oranda haloperidol ile ortaya

çıkarsa da diğer ajanlarla da ortaya çıkabilir. Bu tip ilaçların yan etkileri arasında sedasyon ve hipotansiyon da görülür (Lonerger ve ark., 2007) (Devlin ve ark., 2010) (Campbell ve ark., 2009).

Deliryum tedavisinde benzodiyazepinlerin rolü sınırlıdır. Özellikle alkol ve anksiyolitik ilaç yoksunluğuna bağlı deliryum tablolarında ve antipsikotik kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kullanılmalıdır (Carnes ve ark., 2003). Her ne kadar antipsikotiklerden daha hızlı etki etseler de benzodiyazepinler konfüzyon ve sedasyonu kötüleştirirler (Breitbart ve ark., 2005). Bunun yanında yoğun bakım hastalarında lorazepam kullanımının deliryum için bağımsız risk faktörü olduğu ve riski %20 oranında arttırdığı saptanmıştır (Pandharipande ve ark., 2006). Deliryum tanılı hastalarda benzodiyazepin kullanımının ajitasyonun yönetiminde antipsikotiklere göre daha yetersiz olduğu ve deliryum için daha fazla risk oluşturdukları bildirilmiştir (Lonerger ve ark., 2009) (Riker ve ark., 2009) (Pandharipande ve ark., 2007). Kolinesteraz inhibitörlerinin deliryum yönetiminde rolü yoktur (Van Eijk ve ark., 2010). Diğer sakinleştirici ajanlar (örn. Deksmetomidin, propofol, ayrıca benzodiyazepinler ve antipsikotikler) deliryumu yönetmek için kullanılır ve zaman zaman ajitasyonun yanı sıra deliryuma katkıda bulunduğu düşünülmüşse de bu ajanlarla ilgili net bir sonuç yoktur (Bush ve ark., 2017).

Ağrı yönetimi de deliryum yönetiminde oldukça önemlidir. Ne yazık ki tedavi edilmeyen ağrı çoğu zaman deliryumun gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu bağlamda acil servise başvuran yaşlı hastalarda ağrının sorgulanması ve uygun tedavinin verilmesi önemlidir.

Deliryum tiplerine göre de yönetsel farklılıklar oluşabilir. Mesela hipoaktif deliryumlu hastalarda genellikle semptomatik tedavi gereksinimi duyulmaz. Hatta bir çalışmada hipoaktif deliryumda kullanılan haloperidol'ün ajitasyon benzeri bir tabloya sebebiyet verildiği gösterilmiştir (Platt ve ark., 1994). Bir çalışmada hipoaktif deliryumu olan hastalara uygulanan metilfenidat tedavisinin iyileşmiş uyanıklık ve biliş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Morita ve ark., 2000) (Gagnon ve ark., 2005). Bununla birlikte, metilfenidat veya modafinil gibi psikostimulanlar, ajitasyon veya psikotik semptomların kötüleşme riski nedeniyle hipoaktif deliryumu tedavi etmek için önerilmemektedir (Breitbart & Alici, 2012). Hiperaktif deliryumda ise haloperidol ilk tercihtir. Deliryum yönetimi planlanırken deliryum tipi de dikkate alınmalıdır.

## **Sonuç**

Bu bölümde geriatrik popülasyonda yaygın olarak görülen, yüksek mortalite ve morbidite riski ve artan bakım yükü ile ilişkilendirilen intihar davranışı ve deliryum tablosu incelenmiştir. Acil servise ajitasyon, intihara meyil nedeniyle başvuran hastaların değerlendirilmesi ve yönetilmesinde güçlük yaşayan acil servis hekimleri, psikiyatrik acil durumlarla sık sık karşılaşmaktadır. Altta yatan tıbbi bozukluklar, psikiyatrik bozukluk ve madde suistimali geçmiş ve psikososyal faktörler gibi birden fazla konunun araştırılmasının gerekli olması nedeniyle, değerlendirmede sık sık komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Yaşlılarda psikiyatrik bir hastalık gibi görünen durumlarda organik nedenleri elemek kritik önem taşımaktadır. Değerlendirme, bilişsel bozukluk veya akut rahatsızlık nedeniyle hastanın geçmişine ait ilgili kısımları hatırlama kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle daha da karmaşık bir duruma dönüşebilir. Acil servis personelinin yaşlılarda acil durumların değerlendirilmesi için yetersiz ölçüde deneyiminin olması da geriatrik hastalarda davranışsal komplikasyonların uygun şekilde yönetebilmesini engelleyebilir. Acil servilerde intihar ve deliryum için geriatrik hastalarda yüksek kalitede acil servis bakımı, psikiyatristler ve sosyal hizmet uzmanları arasında ki yoğun işbirliği bu grup hastalarda intihar ve deliryum sürecinin en iyi şekilde yönetilmesine katkı sağlayacaktır.

## Referanslar

- Alexopoulos, G. S., Bruce, M. L., Hull J., et al. (1999). Clinical determinants of suicidal ideation and behavior in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*. 56(11), 1048–53. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.11.1048>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed.* American Psychiatric Association. p.127-69, Washington, DC.
- Association, AP, (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM5®)*. American Psychiatric Pub.
- Aydemir, Ö., Noyan A., Gülseren A. (1998). Deliryum derecelendirme ölçeğinin geliştirilmesi ve güvenilirliği. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi*. 6(1), 21-27.
- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., et al. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 41(1), 263-306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
- Barracough, B. M. (1971). Suicide in the elderly. *Br J Psychiatry*. 6(suppl), 87–97.
- Berglund, M., Ojehagen, A. (1998). The influence of alcohol drinking and alcohol use disorders on psychiatric disorders and suicidal behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 22(7 Suppl), 333S–45S. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb04388.x>
- Bergmann, M. A., Murphy, K. M., Kiely, D. K., et al. (2005). A model for management of delirious postacute care patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 53(10), 1817-25. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53519.x>
- Blazer, D. G., Hybels, C. F., Hays, J. C. (2004). Demography and epidemiology of psychiatric disorders in late life. Eds. DG Blazer DC Steffens , EW Busse, *In The American Psychiatric Publishing Textbook of Geriatric Psychiatry, 3rd ed.*:27-29. Washington DC, American Psychiatric Press.
- Boockvar, K. S., Fridman, B., Marturano, C. (2005). Ineffective communication of mental status information during care transfer of older adults. *Journal of general internal medicine*. 20(12), 1146-50. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00262.x>
- Breitbart, W., Alici, Y. (2012). Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 30(11), 1206. <https://dx.doi.org/10.1200%2FJCO.2011.39.8784>
- Breitbart, W., Marotta, R., Platt, M. M., et al. (2005). A doubleblind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Focus*. 153(2), 231-340. <https://doi.org/10.1176/foc.3.2.333>
- Bush, S. H., Tierney, S., Lawlor, P. G. (2017). Clinical assessment and management of delirium in the palliative care setting. *Drugs*. 77(15), 1623-43. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0804-3>
- Caine, E. D., Conwell, Y. (2001). Suicide in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol*. 16(supple 2), s25-s30.

- Campbell, N., Boustani, M. A., Ayub, A., et al. (2009). Pharmacological management of delirium in hospitalized adults—a systematic evidence review. *Journal of general internal medicine*. 24(7), 848-53. <https://doi.org/10.1007/s11606-009-0996-7>
- Carnes, M., Howell, T., Rosenberg, M., Francis, J., Hildebrand, C., Knuppel, J. (2003). Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 51(2), 234-9. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51063.x>
- Carney, S. S., Rich, C. L., Burke, P. A., Fowler, R. C. (1994). Suicide over 60: the San Diego study. *J Am Geriatr Soc*. 42, 174-180. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1994.tb04948.x>
- Conwell, Y. (1995). Suicide in the elderly: blas, infirmity and suicide. *Crisis*, 16, 147-148. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1027/0227-5910.16.4.147>
- Conwell, Y. (2001). Suicide in later life: a review and recommendations for prevention. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 31(Supplement to Issue 1), 32-47.
- Conwell, Y., Brent, D. (1995). Suicide and aging. I: patterns of psychiatric diagnosis. *Int Psychogeriatr*. 7(2), 149–64. <https://doi.org/10.1017/S1041610295001943>
- Conwell, Y., Duberstein, P. R., Caine, E. D. (2002). Risk factors for suicide in later life. *Biol Psychiatry*. 52(3), 193–204. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01347-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01347-1)
- Conwell, Y., Olsen, K., Caine, E. D., et al. (1991). Suicide in later life: psychological autopsy findings. *Int Psychogeriatr*. 3(1), 59–66. <https://doi.org/10.1017/S1041610291000522>
- Conwell, Y., Raby, W. N., Caine, E. D. (1995). Suicide and aging II: the psychobiological interface. *Int Psychogeriatr*. 7, 165-181. <https://doi.org/10.1017/S1041610295001955>
- De Leo, D. (1999). Cultural issues in suicide and old age. *Crisis: The Journal of Crisis Intervention and Suicide Prevention*, 20(2), 53.
- De Leo, D., & Arnautovska, U. (2016). Prevention and treatment of suicidality in older adults. *The international handbook of suicide prevention*, 323-345. <https://doi.org/10.1002/9781118903223.ch18>
- Devlin, J. W., Roberts, R. J., Fong J. J., et al. (2010). Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Critical care medicine*. 38(2), 419-27. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9e302>
- Dhossche, D. M., Meloukheia, A. M., Chakravorty, S. (2000). The association of suicide attempts and comorbid depression and substance abuse in psychiatric consultation patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 22, 281-288. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(00\)00085-2](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(00)00085-2)
- Duberstein, P. R., Conwell, Y., Cox, C. (1998). Suicide in widowed persons. A psychological autopsy comparison of recently and remotely bereaved older subjects. *Am J Geriatr Psychiatry*. 6(4), 328–34. <https://doi.org/10.1097/00019442-199800640-00008>
- ElderlySuicide.(2009),url:[http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/index.html)
- Elie, M., Rousseau, F., Cole, M. et al. (2000). Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *Can Med Assoc J*. 163, 977–981.

- Errera, P., Wyshak G., Jarecki H. (1963). Psychiatric care in a general hospital emergency room. *Arch Gen Psychiat.* 9(2), 105-112. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1963.01720140-001001>
- Flaherty, J. H., Gonzales, J. P., Dong, B. (2011). Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 59, S269-S76. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03675.x>
- Francis, J. (1992). Delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 40, 829-38. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01859.x>
- Francis, J., Martin, D., Kapoor, W. N. (1990). A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *Jama.* 263(8), 1097-101. [10.1001/jama. https://doi.org/1990.03440080075027](https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440080075027)
- Frierson, R. L. (1991). Suicide attempts by the old and the very old. *Arch Intern Med.* 151(1), 141-4. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400010143022>
- Gagnon, B., Low, G., Schreier, G. (2005). Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* 30(2), 100.
- Gilchrist, N. A., Asoh, I., Greenberg, B. (2012). Atypical antipsychotics for the treatment of ICU delirium. *Journal of intensive care medicine.* 27(6), 354-61. <https://doi.org/10.1177%2F0885066611403110>
- Girard, T. D., Exline, M. C., Carson, S. S., Hough, C. L., Rock, P., Gong, M. N., et al. (2018). Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *New England Journal of Medicine.* 379(26), 2506-16. <https://doi.org/10.1056/nejmc1901272>
- Girard, T. D., Pandharipande, P. P., Carson, S. S., et al. (2010). Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for ICU delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Critical care medicine.* 38(2), 428. <https://doi.org/10.1186/cc9200>
- Hakim, S. M., Othman, A. I., Naoum, D. O. (2013). Early Treatment With Risperidone for Subsyndromal Delirium After On-Pump Cardiac Surgery in the Elderly: A Randomized Trial. *Survey of Anesthesiology.* 57(4), 167-168. <https://doi.org/10.1097/01.sa.0000431221.44683.1f>
- Han, J. H., Morandi, A., Ely, E. W., et al. (2009). Delirium in the nursing home patients seen in the emergency department. *J Am Geriatr Soc.* 57, 889-894. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02219.x>
- Harris, E. C., Barraclough, B. M. (1994). Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine (Baltimore).* 73(6), 281-96. <https://doi.org/10.1097/00005792-199411000-00001>
- Hawkins, S. B., Bucklin, M., Muzyk, A. J. (2013). Quetiapine for the treatment of delirium. *Journal of hospital medicine.* 8(4), 215-20. <https://doi.org/10.1002/jhm.2019>
- Heymann, A., Sander, M., Krahne, D., et al. (2007). Hyperactive delirium and blood glucose control in critically ill patients. *Journal of International Medical Research.* 35(5), 666-77. <https://doi.org/10.1177%2F147323000703500511>

- Holroyd-Leduc, J. M., Khandwala, F., Sink, K. M. (2010). How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *CMAJ*. 182, 465-70. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080519>
- Hui, D., Bush, S. H., Gallo, L. E., Palmer, J. L., Yennurajalingam, S., Bruera, E. (2010). Neuroleptic dose in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Journal of pain and symptom management*. 39(2), 186-96. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.07.009>
- Hustey, F. M., Meldon, S. W. (2002). The prevalence and documentation of impaired mental status in elderly emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 39, 248–253. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.122057>
- Hustey, F. M., Meldon, S. W., Smith, M. D., et al. (2003). The effect of mental status screening on the care of elderly emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 41, 678–684. <https://doi.org/10.1067/mem.2003.152>
- Inouye, S. K. (2006). Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 354, 1157–1165.
- Inouye, S. K. (2016). Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*. 354(11), 1157.
- Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., et al. (1990). Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 113, 941–948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G., Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *The Lancet*. 383(9920), 911-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
- Inouye, S. K., Zhang, Y., Jones, R. N., Kiely, D. K., Yang, F., Marcantonio, E. R. (2007). Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Archives of internal medicine*. 167(13), 1406-13. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1406>
- Jeste, D. V. (2009) . Geriatric psychiatry: overview. Eds BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz *In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th ed.:3595-3602.Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins.
- Juurink, D. N., Hermann, N., Szalai, J. P., et al. (2004). Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med*. 164(11), 1179–1184. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.11.117>
- Kakuma, R., du Fort, G. G., Arsenault, L., et al. (2003). Delirium in older emergency department patients discharged home: Effect on survival. *J Am Geriatr Soc*. 51, 443–450. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51151.x>
- Kalisvaart K. J., De Jonghe J. F., Bogaards M. J., et al. (2005). Haloperidol prophylaxis for elderly hip surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 53(10), 1658-66. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53503.x>
- Karadaş, C. (2015). Yoğun Bakımda Yatan 65 Yaş ve Üstü Bireylerde Eklem Açıklığı Hareketlerinin Deliryumu Önlemedeki Etkisi. <http://hdl.handle.net/11655/1500>
- Kaya, E., Sönmez, S., Barlas, F. (2013). Deliryum. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 29,(Ek Sayı 2), 70-74.
- Kochanek, K. D., Murphy, S. L., Anderson, R.N., et al. (2004). Deaths: Final data for 2002. Hyattsville (MD): *National Center for Health Statistics*.

- Landefeld, C. S., Palmer, R. M., Kresevic, D. M., Fortinsky, R. H., Kowal, J. (1995). A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *New England Journal of Medicine*. 332(20), 1338-44. <https://doi.org/10.1056/nejm199505183322006>
- Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., et al. (2008). One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*. 168, 27–32. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.4>
- Levkoff, S., Evans, D., Liptzin, B., et al. (1992). Delirium: the occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 152, 334-40. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400140082019>
- Lonergan, E., Britton, A. M., Luxenberg, J. (2007). Antipsychotics for delirium. *Cochrane database of systematic reviews*. (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005594.pub2>
- Lonergan, E., Luxenberg, J., Areosa Sastre, A., Wyller, T. B. (2009). Benzodiazepines for delirium. *The Cochrane database of systematic reviews*. (1), Cd006379. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006379.pub2>
- Marcantonio, E. R. (2011). In the clinic. Delirium. *Ann Intern Med*. 154, ITC6– 1, ITC6–2, ITC6–3, ITC6–4, ITC6–5, ITC6–6, ITC6–7, ITC6–8, ITC6–9, ITC6–10, ITC16–11, ITC16–12, ITC16–13, ITC16–14, ITC16–15; quiz ITC16–16. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-01006>
- Merrill, J., Owens, J. (1990). Age and attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand*. 82(5), 385–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb01407.x>
- Monette, J., Galbaud du Fort, G., Fung, S. H., et al. (2001). Evaluation of the Confusion Assessment Method (CAM) as a screening tool for delirium in the emergency room. *Gen Hosp Psychiatry*. 23, 20–25. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(00\)00116-X](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(00)00116-X)
- Morita, T., Otani, H., Tsunoda, J., Inoue, S., Chihara, S. (2000). Successful palliation of hypoactive delirium due to multi-organ failure by oral methylphenidate. *Supportive care in cancer*. 8(2), 134-7. <https://doi.org/10.1007/s005200050028>
- Moscicki, E. K., Caine, E. D. (2004). Opportunities of life: preventing suicide in elderly patients. *Arch Intern Med*. 164(11), 1171–2. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.11.1171>
- Murphy, G. E., Wetzel, R. D., Robins, E., et al. (1992). Multiple risk factors predict suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 49(6), 459–63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820060039006>
- Naughton, B. J., Moran, M. B., Kadah, H., et al. (1995). Delirium and other cognitive impairment in older adults in an emergency department. *Ann Emerg Med*. 25, 751–755. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(95\)70202-4](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(95)70202-4)
- Nemeroff, C. B., Compton, M. T., Berger, J. (2001). The depressed suicidal patient. Assessment and treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 932, 1–23. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05795.x>
- O'Mahony, R., Murthy, L., Akunne, A., Young, J. (2011). Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Annals of internal medicine*. 154(11), 746-51.



- Özguven H. D. (2008) . İntihar davranışının epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi*, 1(3), 1-7.
- Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., et al. (2007). Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *Jama*. 298(22), 2644-53. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2644>
- Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J., et al. (2006). Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 104(1), 21-6. <https://doi.org/10.1097/00000542-200601000-00005>
- Parellada, E., Baeza, I., Martínez, G. (2004). Risperidone in the treatment of patients with delirium. *The Journal of clinical psychiatry*. 65(3), 348-53.
- Pearson, J. L., Brown, G. K. (2000). Suicide prevention in late life: directions for science and practice. *Clin Psychol Rev*, 20(6), 685–705. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(99\) 00066-5](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(99) 00066-5)
- Peterson, J. F., Pun, B. T., Dittus, R. S., et al. (2006). Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 54(3), 479-84. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x>
- Petronis, K. R., Samuels, J. F., Moscicki, E. K., et al. (1990). An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 25(4), 193–9. <https://doi.org/10.1007/BF00782961>
- Platt, M. M., Breitbart, W., Smith, M., Marotta, R., Weisman, H., Jacobsen, P. (1994). Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience..* <https://psycnet.apa.org/doi/10.1176/jnp.6.1.66>
- Rich, C. L., Warstadt, G. M., Nemiroff, R. A., et al. (1991). Suicide, stressors, and the life cycle. *Am J Psychiatry*. 148(4), 524–527.
- Rifai, A. H., Reynolds, C. F., Mann, J. J. (1992). 4 Biology of elderly suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 22(1), 48–61. <https://doi.org/10.1111/j.1943-278X.1992.tb00475.x>
- Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., et al. (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama*. 301(5), 489-99. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.56>
- Schneider, L. S., Dagerman, K. S., Insel P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Jama*. 294(15), 1934-43. <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934>
- Schneider, L. S., Dagerman, K. S., Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Jama*. 294(15), 1934-43. <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934>
- Shulman, K. (1978), Suicide and parasuicide in old age: a review. *Age Ageing*. 7(4), 201–9. <https://doi.org/10.1093/ageing/7.4.201>

- Skrobik, Y. K., Bergeron, N., Dumont, M., Gottfried, S. B. (2004). Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive care medicine*. 30(3), 444-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2117-0>
- Sudak H. S. (2009). Suicide. Eds BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz, *In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th ed, 2717-2731. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins.
- Szanto, K., Gildengers, A., Mulsant, B. H., et al. (2002). Identification of suicidal ideation and prevention of suicidal behaviour in the elderly. *Drugs Aging*. 19(1), 11-24. <https://doi.org/10.2165/00002512-200219010-00002>
- Szanto, K., Mulsant, B. H., Houck, P. R., et al. (2001). Treatment outcome in suicidal vs. non-suicidal elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 9(3), 261-8. <https://doi.org/10.1097/00019442-200108000-00010>
- Szanto, K., Prigerson, H., Houck, P., Ehrenpreis, L., Reynolds, C. F. (1997). Suicidal ideation in elderly bereaved: the role of complicated grief. *Suicide Life Threat BEhav*. 27, 194-207. <https://doi.org/10.1111/j.1943-278X.1997.tb00291.x>
- Topuz, G., Doğan N. (2012). Bir üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin deliryum konusuna ilişkin bilgi düzeyleri. *KÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 14(3).
- Trzepacz, P. T., Baker R. W., Greenhouse J. (1988). A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. 23(1), p. 89-97. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90037-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90037-6)
- Trzepacz, P. T., Mittal D., Torres R., et al, (2001). Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 13(2), p. 229-42. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.2.229>
- Türkcan, A. (2001). Deliryum. *Psikiyatri Dünyası*. 5, 15-23.
- Van Eijk M. M., Roes K. C., Honing M. L., et al. (2010). Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebocontrolled randomised trial. *The Lancet*. 376(9755), 1829-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61855-7)
- Voyer, P., Cole, M. G., McCusker, J., Belzile, É. (2005). Characteristics of institutionalized older patients with delirium newly admitted to an acute care hospital. *Clinical effectiveness in nursing*. 9(1-2), 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.cein.2005.08.001>
- Waern, M., Beskow, J., Runeson, B., et al. (1999). Suicidal feelings in the last year of life in elderly people who commit suicide. *Lancet*. 354(9182), 917-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)93099-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)93099-4)
- Waern, M., Runeson, B. S., Allebeck, P., et al. (2002). Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *Am J Psychiatry*. 159(3), 450-5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.450>
- WHO (1984), The uses of epidemiology in the study of the elderly. *WHO, Technical Reports Series*, 706, Geneva, 8-9.
- Yang, M. (2013). DSM-5: Delirium. <http://www.mariayang.org/2013/12/21/dsm-5-delirium/>
- Yudofsky, S. C., Hales, R. E. (2002). The American Psychiatric Publishing textbook of neuropsychiatry and clinical neurosciences. American Psychiatric Pub. <https://doi.org/10.1192/S0007125000269626>

# KRANİYOSİNOSTOZ

*Dr. Fırat Demir<sup>1</sup>*

Antik dönemde mistik anlamlar yüklenen kafatasının anormal şekilde olduğu bu hastalık grubu günümüze kadar ilgi çekiciliğini hiç kaybetmemiştir. Kraniosinostoz terimi ilk kez 1830'da Otto tarafından kullanılmıştır. (Otto, 1830) Tanım olarak bir veya birden fazla sütün normal süreçten erken kapanması ve buna bağlı olarak normal olmayan kraniyum şekillenmesini ifade eder. Kraniosinostoz 2100 ila 2500 doğumda 1 görülür, ikinci en yaygın kraniyofasiyal deformite grubu olarak sınıflandırılır ve nonsendromik veya sendromik olabilir. (Heuzé, Holmes, Peter, Richtsmeier, & Jabs, 2014; Johnson & Wilkie, 2011) Çalışmalara göre, kraniosinostozların kümülatif prevalansı belirgin bir neden olmamasına rağmen önemli ölçüde artmıştır. (Cornelissen et al., 2016) Sinostozlar herhangi bir sendroma dahil olmadan veya multisistem bir sendromunun parçası olarak görülebilir. Vakaların yaklaşık %85'i normal bireylerde sadece sütün içerir ve kalan %15'i diğer anomalilerle ilişkilidir. (Nagaraja, Anslow, & Winter, 2013) Sebep oldukları estetik kusur (Resim 1) dışında kafa içi basıncı (KİB) artışı, körlük, serebral fonksiyon bozuklukları gibi sorunlara da yol açabilirler.

---

<sup>1</sup> Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Orcid No: 0000-0002-7793-5707, dr.demir@hotmail.com



**Resim 1: Bir trigonosefali hastası**

### **Patogenez ve Genetik**

Yaşamın ilk yılında, beyin hacmi üç katına çıkar, sonraki 2 yıl boyunca hızla büyümeye devam eder ve 6 ila 10 yaşları arasında yetişkin boyutuna ulaşır. Kafatası çevresi ise doğumda erişkinine göre %63, 1 yaş civarında %88 ve 10 yaş civarında %95 oranlarındadır. Doğumda membranöz kemikler ve aralarındaki sütürler bebeğin kafatasının doğum kanalından daha kolay geçmesini sağlar ve beyin büyümesi sırasında kafatasının büyümesine olanak sağlar.

Kafatası sütürleri, beyin büyümesine uyum sağlamak için büyüyen kafatası için gereklidir. (Mathijssen, 2015) Embriyonik gelişim sırasında membranöz

kemiklerin birbirine yakın olduğu bölgelerde oluşan sütürler kemik genişleminin ana bölgelerini temsil ederler ve dıştan içe, önden arkaya kapanmaya başlarlar.(Kajdic, Spazzapan, & Velnar, 2018; Pattisapu et al., 2010) Frontal kemiği ayıran metopik sütür, pariyetal kemikleri ayıran sagittal sütür, frontal ve pariyetal kemiği ayıran koronal sütürler, pariyetal ve oksipital kemiği ayıran lambdoid sütürler ana sütürlerdir. Virchow kanununa göre kafatası büyümesi sütürlere dikey istikamette olur. Sütürlerin füzyonu ise fibroblast büyüme faktörü [FGF] ve transforming büyüme faktörü beta [TGF- $\beta$ ] gibi düzenleyiciler sayesinde esas olarak dura tarafından düzenlenir.(Kajdic et al., 2018)

Bir veya daha fazla sütür zamanından önce kapandığından telafi edici büyüme patent sütürlere dik olarak başlar. Anormal şekilli bir kafatası ve ayrıca daha ciddi vakalarda, artan KİB, ayrıca duyuşal, solunum ve nörolojik işlev bozuklukları ise bu patolojik sürecin sonucu olarak ortaya çıkar. (Johnson & Wilkie, 2011; Kajdic et al., 2018; Sharma, 2013) Normal süreçte metopik sütür 3 ay civarında kapanırken diğer sütürler 2-6 yaş civarında kapanır. Ancak kemikleşme olarak metopik sütür 2 yaşında, sagittal sütür 22 yaşından sonra, koronal sütür 24 yaşından sonra ve lambdoid sütür 26 yaşından sonra kapanmaya başlar. 40 yaşına kadar tam kapanmamaları normal sınırlar içindedir. (Nagaraja et al., 2013) Ayrıca doğumda 6 adet fontanel bulunur; anterior fontanelin kapanması 2 yaşını bulabilirken diğerleri ilk 3 ayda kapanır.

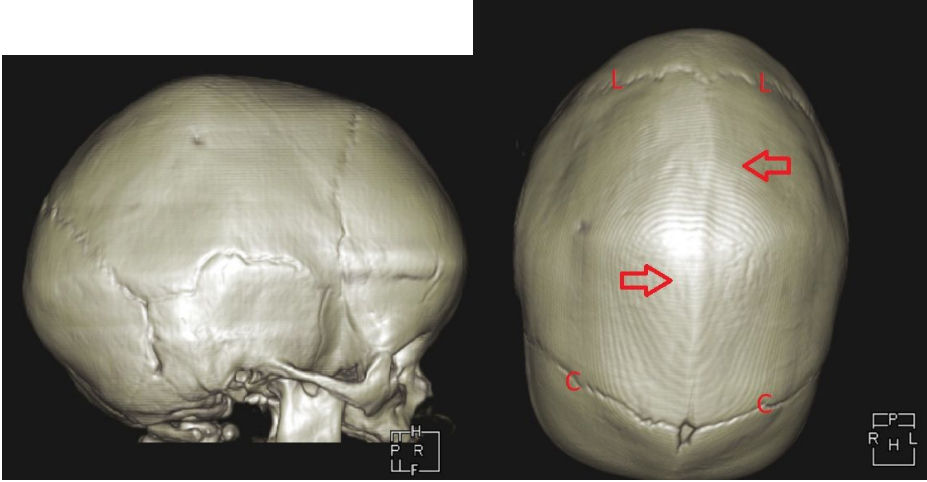
Transmembran fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) 1, 2 ve 3 ve TGF- $\beta$  reseptörleri 1 ve 2 gibi transkripsiyon kaynaklı büyüme faktörlerindeki çeşitli mutasyonların sendromik kraniyosinostozlarda yer aldığı bilinmektedir.(Britto, Moore, Evans, Hayward, & Jones, 2001) Ek olarak, fibrillin-1 (FBN1) ve TWIST gibi bağ dokusu yapısal proteinlerinin de sendromik kraniyosinostoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FGFR1 ve FGFR2'deki kusurlar, Pfeiffer sendromu gibi sendromlarda kraniyosinostozla ilişkilendirilmiştir. FGFR2'deki mutasyonların Apert sendromu, BeareStevenson Cutis Gyrate sendromu, Crouzon sendromu ve Jackson-Weiss sendromundan sorumlu olduğu bildirilmiştir. FGFR3'ün yakın zamanda Crouzon sendromundan sorumlu kusurlu FGFR3 proteini ile iskelet büyümesinin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. TWIST ve FBN1 ile transkripsiyon faktörü defektleri de kraniyosinostoz patogeneğinde rol oynar. Çoğu Saethre-Chatzen sendromu vakası, bir transkripsiyon faktörünü kodlayan gibi görünen TWIST geninin yetmezliğinden kaynaklanır.(Robin, 1999; Wang, Nagy, & Demke, 2016; Wilkie, 1997) Özellikle koronal sinostozlu olguların üçte birinde tek gen mutasyonları daha sık saptanır.(Yılmaz, Mihci, Nur, Alper, & Tacoy, 2019)

Altta yatan mekanizmaya, diğer bozuklukların varlığına veya kaynaşmış sütür sayısına bağlı olarak farklı kraniyosinostoz sınıflandırmaları kullanılır. Nedeni bilinmeyen şekilde kemikleşme sürecinin birincil kusuru nedeniyle bir kraniyosinostoz gelişirse, buna hastaların büyük bir çoğunluğunu kapsayan primer kraniyosinostoz denir. Sekonder kraniyosinostozun ise bilinen birçok nedeni vardır. Raşitizm ve hipotiroidizm gibi hematolojik veya metabolik işlev bozukluğu olan sistemik hastalıklar, hidrosefalili çocuklarda beyin büyümesinin yetersizliğe bağlı olarak veya şant cerrahisini takiben mikrosefali olan yenidoğanlarda gelişen sinostozlar, D vitamini eksikliği, hamilelik sırasında sigara kullanımı ve retinoik asitler, fenitoin ve antifungal flukonazol gibi teratojenlere maruziyet, kan hastalıkları (talasemi, orak hücreli anemi, polisitemi vera) sekonder kraniyosinostoz nedenlerinden sayılabilir. Son yıllarda, anne kaynaklı etkilerin yanı sıra, baba yaşının konjenital kraniyofasiyal ve diğer malformasyonlar için artan risk ile ilişkili olduğu da saptanmıştır. (Barik, Bajpai, Das, & Panda, 2013; Goriely & Wilkie, 2012; Kajdic et al., 2018; Kang & Kang, 2016) Bebeklik ve erken çocukluk döneminde ventriküler şant uygulanan hastalarda iyatrojenik kraniyofasiyal anomaliler ortaya çıkabilir. Travma ve neoplazmalar edinsel kraniyofasiyal deformitelerin nadir nedenleridir. (Flint et al., 2014)

Ayrıca kraniyosinostoz, örneğin Apert, Crouzon veya Pfeiffer sendromunun bir parçası olarak sendromik ve daha yaygın olarak gözüken, izole bir hastalık olarak gelişen sendromik olmayan kraniyosinostoz olarak sınıflandırılabilir. Basit kraniyosinostoz, sadece bir sütür erken kaynaştığında kullanılan bir terimdir, karmaşık kraniyosinostoz ise çoklu sütürlerin erken kaynaşmasını tanımlamak için kullanılır.

### **Sendromik Olmayan Kraniosinostozlar**

Sütürlere göre sınıflandırıldığında sıklıkları şu şekildedir: Sagittal sinostoz %60, koronal sinostoz %25, metopik sinostoz %15 ve lambdoid sinostoz 2%. (Greenwood, Flodman, Osann, Boyadjiev, & Kimonis, 2014; Kimonis, Gold, Hoffman, Panchal, & Boyadjiev, 2007) Kafatasının şekline göre ise skafosefali, trigonosefali, plagiyocefali, oksisefali, brakisefali ve turrisefali olarak sınıflandırılabilir. Koronal sinostozun ikinci en yaygın form olduğu bilinmesine rağmen, son epidemiyolojik çalışmalar sinostozlu hastaların yaklaşık %25'inde metopik sinostoz olduğunu göstermiştir. Koronal sinostoz, tek taraflı veya iki taraflı olarak teşhis edilebilir ve tüm sendromik olmayan vakalarının yaklaşık %17'sini oluşturur. (Fonteles, Finnell, George, & Harshbarger, 2016; Lee et al., 2012)



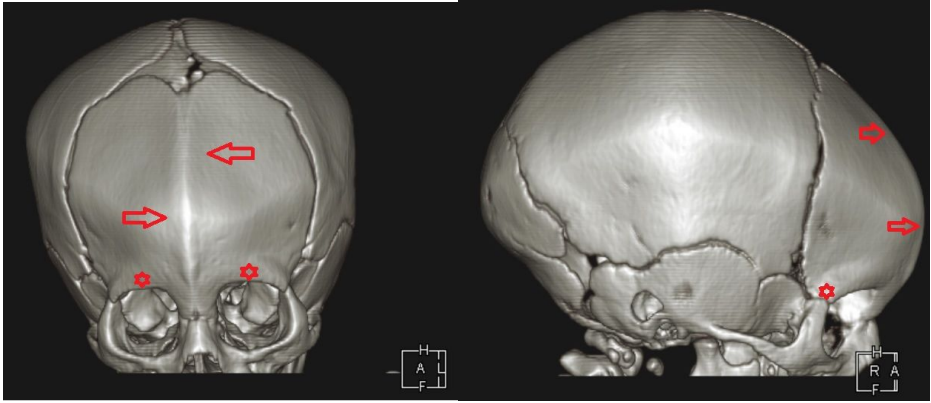
**Resim 2: Skafosefali hastasının BT görüntüsünün 3 boyutlu rekonstrükte edilmiş süperior ve lateral görüntüsü.**

L: lambdoid suture. C: koronal suture. Kırmızı ok: Erken kapanmış sagittal suture

**Sagittal kraniyosinostoz:** Sagittal sutureun erken kapanmasına ikincil olarak gelişen bu durumda kafatası biparyetal olarak genişleyemez ve kompenzuar olarak kafatasının ön-arka çapı artar. En sık saptanan kraniyosinostoz tipidir. Erkek-kadın oranı 3,5 ile 1,2 arasında olan bu tip kayık gibi anlamına gelen *skafosefali* (Resim 2) veya uzun anlamına gelen *dolikosefali* olarak adlandırılır. Bu çocuklar tipik olarak artmış baş çevresi (98. persentil veya daha üstü) ile başvururlar. İleri vakalarda kalvaryumda koronal suture üzerinde çöküntü oluşur ve bu duruma klinosefali denir. %80'i sendromik olmayan bu tipin %6 kadarı da aileseldir. (Boyardjiev & Consortium, 2007; Morris, 2016; Morrill et al., 2010) Belirginleşmiş alın ve oksiput, daralmış biparyetal çap fizik muayenede saptanır. Sefalik indeks 75'in altındadır. Yapılan çalışmalar tek problemin şekil bozukluğu olmadığını, skafosefalide KİB'nin %9,7 ile %24 arasında arttığını saptanmıştır. (Florisson et al., 2010) Sagittal sinostozlu hastaların tedavi prognozu sendromik veya metopik sinostozlu hastalara göre daha iyidir.

**Metopik kraniyosinostoz:** Metopik sutureun erken füzyonu sonucunda üçgen şekilli kafatası ile sonuçlanan *trigonosefali* ortaya çıkar. İnsidans 5200'de 1'dir ve erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Biparietal bölge ve alın daralır ve üçgenin çatısını oluşturan metopik sırt ortaya çıkar (Resim 3). Supraorbital ve lateralorbital gerileme görülür, oksipitoparietal bölge ise kompenzuar olarak genişler. Normalde metopik suture kapanması üçüncü trimesterde ön

fontanele doğru yukarı yönde ilerleyerek glabella seviyesinden başlar ve genellikle 9. ayda tamamlanır. Metopik suturen kapanması 2 yılı bulabilir ve bunun herhangi bir patolojik sonucu yoktur.(Tuite et al., 1996) Metopik sinostozu erken füzyon olarak tanımlamak daha uygun olabilir zira insanda ilk ve tek kapanan suturen metopik suturendir.(Maltese, Tarnow, & Lauritzen, 2007). Yetişkinlerin %10'unda ise hala kapanmamış durumdadır.(Furuya et al., 1984) Erken metopik füzyon insidansı artmaktadır ve bazı çalışmalara göre en yaygın ikinci kraniyosinostoz tipidir. Trigonosefalide davranış bozuklukları, mental retardasyon ve kognitif bozukluklar diğer basit sinostozlara göre daha siktir.(Kapp-Simon, 1998; Kapp-Simon, Figueroa, Jocher, & Schafer, 1993) Ayrıca trigonosefalide Chiari 1 malformasyonu %30 oranda saptanabilir.(Tubbs, Elton, Blount, & Oakes, 2001) Klinikte trigonosefali veya hipotelorizm olmaksızın metopik sırtlanma (metopik ridge) ile de karşılaşılabilir. Bu hastalarda cerrahi müdahale gerekmez ve çocuk büyüdükçe sırt tipik olarak yumuşar.(Morris, 2016) Ayrıca unutulmamalıdır ki metopik sinostozun kapalı görülmesi trigonosefali anlamına gelmez zira normal fizyolojisinde de hastanın bize geldiği yaşta kapanmış olabilir (3-9 ay).



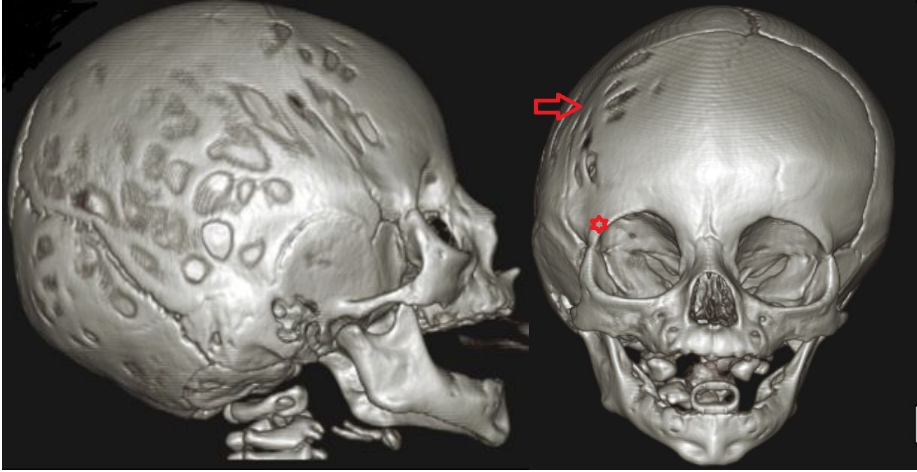
**Resim 3: Trigonosefal hastasının BT görüntüsünün 3 boyutlu rekonstrükte edilmiş frontal ve lateral görüntüsü.**

Kırmızı ok: Erken kapanmış, üçgen şeklinde ve dar metopik suturen. Kırmızı yıldız: Supraorbital ve lateralorbital gerileme.

**Koronal kraniyosinostoz:** Tek taraflı koronal sinostoz *anterior plagiosefali*, iki taraflı koronal sinostoz ise *brakisefali* ya da *oksisefali* olarak adlandırılır. Bu sinostoz kadınlarda erkeklerden daha sık görülür ve sağ taraf soldan daha sık etkilenir.(Morris, 2016) Plagiosefalide asimetrik ön kafa şekli,



ipsilateral alın bölgesinde düzleşme, ipsilateral supraorbital rimde yükselme ve gerileme, kontralateral alında şişme ve burnun etkilenen tarafa doğru deviyasyonu görülür(Resim 4). Plagiosefali tepeden bakıldığında trapezoid bir şekli anımsatır. Bu bozukluğa sfenofrontal, sfenozigomatik ve sfenoethmoidal sütürler de dahil olabilir. Unilateral plagiosefali genellikle sporadiktir ve olguların %73'ünde FGFR-3 mutasyonu gösterilmiştir.(Renier, El Ghouzzi, Bonaventure, Le Merrer, & Lajeunie, 2000)

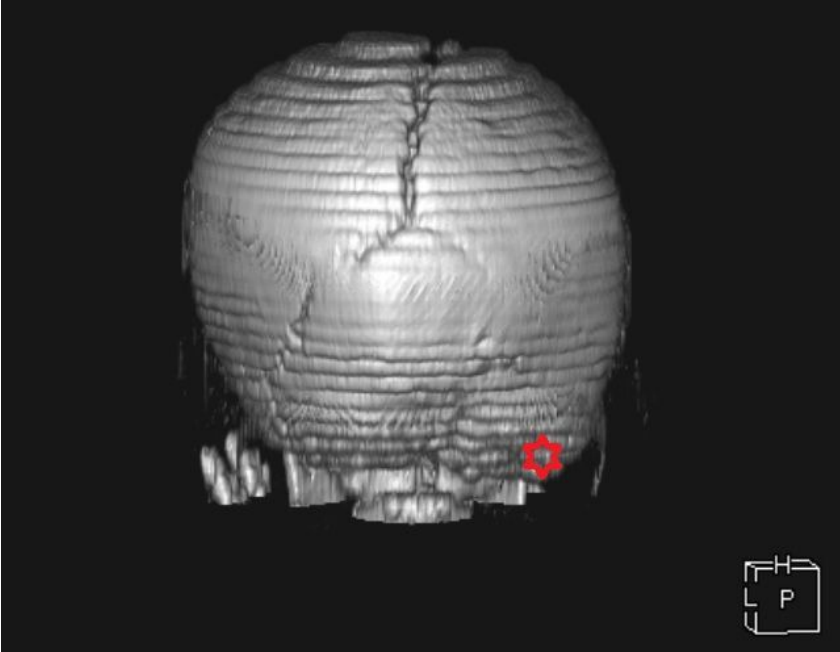


**Resim 4: Plagiosefali hastasının BT görüntüsünün 3D rekonstrükte edilmiş frontal ve lateral görüntüsü.**

Kırmızı ok: Erken kapanan koronal suture. Kırmızı yıldız: Supraorbital gerileme. Bakır dövülmüş manzarası da görülmektedir.

İki taraflı koronal sinostoz genellikle sendromlarla ilişkilidir. İlk tip brakisefalidir; kafa tabanının sinostozu ile iki taraflı koronal sinostozdur. En yaygın çoklu suture sinostozu tipidir ve genellikle sendromlarla ilişkilidir. Kafatası ön-arka boyutta kısa ve temporal bölgelerde geniştir. Alın geniş ve düzdür. Her iki kaş kalkık, gözler de proptotik görünür. Sfenoid kemiğin büyümesinde ciddi kısıtlama vardır. Beyin gelişiminde ilişkili anormallikler vardır. İlerleyici hidrosefali ile birlikteliği vardır. Oksisefali ise kafatasının sivri uçlu olduğu, sagittal düzlemde kısaldığı ve enine düzlemde genişlediği tiptir. Oksisefalide kafa tabanı etkilenmez ve sonuç olarak maksillanın anteroposterior rotasyonu kısıtlanmaz. Etkilenen tarafta supraorbital kenar düzleşir. Kafa içi basınç ciddi şekilde yükselir. Oksisefali, vakaların %75'inde merkezi sinir anormallikleri ve Chiari malformasyonu ile ilişkilidir.(Nagaraja et al., 2013)

**Lambdoid kraniyosinostoz:** *Posterior plagiosefali* olarak adlandırılan tek taraflı lambdoid füzyon, 40.000'de 1 insidans ile en az görülen izole kraniyosinostoz tipidir ve tüm sinostozların %2 ila %5'ini oluşturur. Plagiosefali yukarıdan bakıldığında trapezoid bir görünüme neden olur. (Al-Jabri & Eccles, 2014; Rhodes, Tye, & Fearon, 2014) İpsilateral frontal alan geridedir, kontralateral parietal ve ipsilateral mastoid belirginleşme mevcuttur. İpsilateral kulak geride kalır ve mastoid aşağıda kalır (Resim 5). Genellikle hafif ve cerrahi gerektirmeyen durumdadır.



**Resim 5: Lambdoid sinostoz hastasının BT görüntüsünün 3D rekonstrükte edilmiş posterior görüntüsü.**

Kırmızı yıldız: İpsilateral mastoidin inferiora doğru yer değiştirmesi

**Mercedes Benz Patern Kraniyosinostoz:** Sagittal ve her iki lambdoid sütürün füzyonunu sonucunda oluşur. Hasta önde brakisefali arkada ise kafatası genişliğinde azalma ve sublamdoidal girintili düzleştirilmiş bir oksiput ile başvuracaktır.

**Pozisyonel Plagiosefali (PP):** Bu tür plagiosefali bebeklerin sayısı, ani bebek ölümü sendromu (SIDS) insidansını azaltmak için “uykuya dönüş” kampanyasından sonra son 20-25 senede artmıştır. Bir araştırma 7 ila 12 haf-

talık bebeklerin yaklaşık %47'sinin bir dereceye kadar PP'ye sahip olduğunu göstermiştir.(Mawji, Vollman, Hatfield, McNeil, & Sauv , 2013) PP için diğer risk faktörleri arasında prematürite, gelişimsel gecikme, çoğul gebelik, erkek cinsiyet, yardımcı doğum, primaparite, uterus anormallikleri, oligohidramnios, makat prezentasyonu ve uzun yo unbakım yatışı yer alır.(Kajdic et al., 2018; Rogers, 2011) PP diğer adıyla deformasyonel plagiosefali yumuşak, dövülebilir kafatası kemiklerini iten dışsal kuvvetlerin neden olduğu atipik bir kafa şeklidir. Kafatası sütürleri gelişen beyinde bozulmaya neden olan K B artışı riski olmaksızın açık ve işlevsel kalır. Sinostotik ve PP arasında ayırım yapmak önemlidir ve bazen oldukça zordur. İpsilateral kulak ve alın genellikle  ne doğru yer değiştirir ve kafaya paralelkenar şekli verir. İpsilateral oksipital düzleşmeye kontralateral oksipital çıkıntı eşlik eder. Erkek-kadın oranı 3: 1'dir. Sorun öncelikle kozmetiktir ve cerrahi müdahale gerektirmez.(Sharma, 2013) (Mulliken, Vander Woude, Hansen, LaBrie, & Scott, 1999) Pozisyonel plagiosefaliyi önlemenin ve tedavisinin en efektif şekli bebeğin başını iki tarafa da çevirerek uyku pozisyonunu değiştirmektir. Bebek 6 aydan büyükse ya da pozisyon değiştirme başarısız olduysa kask tedavisi denenebilir. Kask tedavisi günde 23 saat devam eder ve bir uzman tarafından aylık olarak ayarlanması gerekmektedir. Ayrıca maliyetli bir tedavidir.

Bilateral koronal, bilateral lambdoid, bilateral koronal+bilateral lambdoid sinostoz , bilateral coronal+sagital sinostoz, pansinostoz gibi multipl sinostozların çoğu sendromlarla ilişkilidir(Nagaraja et al., 2013) Sendromik olmayan sinostozların ise %5'i multipl sütür sinostozuna sahiptir.(Boyadjiev & Consortium, 2007)

### **Sendromik Kraniosinostoz**

Sendromik sinostozlarda genellikle birden fazla sütür tutulumu söz konusudur ve kafa tabanının da etkilenmesine bağlı olarak kaide ve alın deformiteleri sıklıktır. Kafa içi basınç artışına bağlı papil ödemi, sonrasında atrofi ve körlük, koanal atreziye bağlı solunum ve beslenme sorunları ortaya çıkabilir.

Kraniyosinostozlar 180'den fazla sendromla ilişkilendirilen genetik olarak heterojen bir hastalıktır. (Panigrahi, 2011) Hastaların %70'inden fazlasına sendromik olmayan kraniyosinostoz teşhisi konulur.(Wilkie, Johnson, & Wall, 2017) Sendromik vakaların çoğundan otozomal dominant kalıtım sorumlu olmasına rağmen, hastaların yaklaşık yarısı de novo mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.(J. M. Ko, 2016) Ek olarak, FBN1 ve TWIST gibi ba  dokusu yapısal proteinlerinin de sendromik kraniyosinostoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(Wang et al., 2016)

Sendromik vakalarda ekstremiteler, kalp ve merkezi sinir sistemi anomalileri dahil olmak üzere kraniyosinostozla eşlik eden ek bulgular görülebilir. Bununla beraber orta yüz hipoplazisi ve dismorfizmelerin yaygın olduğu bildirilmiştir. Sendromik bir kraniyosinostozdan şüphelenildiğinde, genellikle genetik test yapılır. Bazı sonuçlara dayanarak, FGF reseptör genlerinin (FGFR3 ve FGFR2) genetik testi tavsiye edilir. (Kajdic et al., 2018)

Sendromik kraniyosinostozlu hastalar, sporadik tek sütürlü sinostozlu hastalara kıyasla ventriküler genişleme, hidrosefali, genişlemiş subaraknoid boşluk ve serebellar tonsiller herniasyona daha yatkındır. (Wang et al., 2016) Sendromik kraniyosinostoz ve muhtipli sinostozlu hastalarda KİB artışı daha olasıdır ve bu hastalarda cerrahinin zamanlaması, eksorbitizmin derecesi gibi mevcut semptomlara ve yüksek KİB'nin belirti ve semptomlarına bağlıdır. (Nagy & Demke, 2014) Bilateral koronal kraniyosinostoz, Crouzon, Muenke ve Apert'i içeren sendromik sinostozda en sık görülen bulgulardan biridir ve sıklıkla kafatasının sefalokaudal boyutunda artan dikey yükseklik (turrisefali) ile birlikte, baş ön-arka boyutta kısadır (brakisefali). Giderek gelişen bir şekil olan tipik pozisyonel brakisefali kafatasını sendromik brakisefali tiplerinden ayırt etmek için genellikle iyi bir öykü yeterlidir. (Wang et al., 2016)

Muenke, Apert, Pfeiffer, Crouzon, Jackson-Weiss ve Crouzon gibi hastalıklarda FGFR ile ilişkili işitme kaybı insidansında geniş bir aralığı (%4-92) ortaya koymaktadır. (Agochukwu, Solomon, & Muenke, 2014) Kraniyosinostoz, Apert, Crouzon veya Pfeiffer sendromlu hastaların yaklaşık %50'sinde obstrüktif uyku apnesi sendromu geliştirerek, yüksek sıklıkta solunum güçlüğü ile ilişkilidir. (Wang et al., 2016) En bilinen kraniyofasial sendromlardan bazıları şunlardır:

**Muenke sendromu** (1:30,000): Otozomal dominant geçişlidir ve en sık görülen sendromik kraniyosinostozdur. Muenke sendromuna, FGFR3 genindeki 250. amino asitte prolinden arginine yer değiştirmesi neden olur. Hastalar genellikle koronal sütün tutulumu (bilateral>unilateral), karpal ve/veya tarsal kemik füzyonu, gelişimsel gecikme ve hafif orta yüz hipoplazisi, yüksek kemerli damak ve hipertelorizm ile başvururlar. Muenke sendromunun koronal sinostozdan pansinostozla kadar önemli fenotipik değişkenliği vardır. Tarsal birleşme ayrıca Apert, Crouzon, Jackson Weiss, Muenke ve Pfeiffer sendromları dahil olmak üzere FGFR genlerindeki mutasyonların neden olduğu birkaç kraniyosinostoz sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkar. Akantozis nigrikanslı Crouzon sendromu da FGFR3 genini içerir ve benzer bir fenotipe sahiptir. Bu nedenle iki sendrom arasındaki farkı belirlemenin tek yolu FGFR testidir. (Agochukwu, Solomon, Benson, & Muenke, 2013; Bellus et al., 1995; Wang et al., 2016)

**Saethre-Chotzen sendromu** (1:25,000– 1:50,000): Bir otozomal dominant geçişli bozuklukdur. Hastalarda sıklıkla brakisefali, brakidaktili, düşük saç çizgisi, pitozis ve ara sıra damak yarıklarıyla birlikte yüksek kavisli damak ile kraniyosinostoz vardır. Orta yüz hipoplazisi sık görülmez.(Flint et al., 2014)

**Crouzon sendromu** (1:62,500): Tam penetrasyonlu ve değişken ekspresyonlu bir otozomal dominant hastalıktır. Sıklıkla koronal sütürleri içerir ve brakisefali ile sonuçlanır, ancak çoklu sütürler etkilenebilir. Kalvaryal sütür kusurları doğumdan önce veya yaşamın ilk 5 yılı boyunca ortaya çıkabilir. Mandibula normale yakın gelişse de orta yüz hipoplazisi sınıf III maloklüzyona yol açar. Hastalar uygun şekilde yönetilirse zeka genellikle normaldir.(Flint et al., 2014)

**Apert sendromu** (1:65,000–1:100,000): Vakalarının çoğu sporadik olarak yeni mutasyonlar yoluyla ortaya çıkar, ancak otozomal dominant iletimi olan bazı ailesel vakalar rapor edilmiştir. Apert sendromu birkaç yönden Crouzon sendromuna benzer. Bozukluk, brakisefali (sonuçta turrisefali ile birlikte) ve orta yüz hipoplazisi (diş sorunları ile birlikte) ile karakterize edilir. Crouzon'dan farklı olarak, Apert sendromu el ve ayaklarda simetrik sindaktili ve diğer aksiyel iskelet anormallikleri ile ilişkilidir. Hastalarda yarık olabilecek yüksek kemerli damaklar vardır. Apert sendromundaki kusurlar doğumda mevcuttur ve zeka etkilenebilir.(Flint et al., 2014; Katzen & McCarthy, 2000)

**Pfeiffer sendromu** (1:100,000): Kraniyosinostoz gibi özelliklere sahip bir otozomal dominant geçiş bozukluğudur. Sagittal ve lambdoid sütürler de tutulabilmesine rağmen, koronal sütürler sıklıkla tutulur ve brakisefaliye neden olur. Etkilenen hastalarda orbita ve diş sorunları ve genişlemiş başparmak ve ayak başparmaklarıyla birlikte orta yüz hipoplazisi olabilir.(Flint et al., 2014)

**Jackson-Weiss sendromu**, Pfeiffer sendromuna benzer özelliklere sahip, yüksek penetrasyonlu ve değişken ekspresyonlu bir otozomal dominant bozukluğudur. Brakisefali yaygındır, ayak başparmakları anormal şekilde geniştir, ancak başparmaklar Pfeiffer'in aksine tipik olarak normaldir. Orta yüz hipoplazisi Pfeiffer sendromundan daha yaygındır.(Flint et al., 2014)

Genel olarak kraniyosinostozda hidrosefali insidansı %4 ile %10 arasındadır ve bunlardan Crouzon sendromu en yüksek hidrosefali insidansına sahiptir.(Cinalli et al., 1998) Bilişsel bozulma ise Apert sendromunda sık görülür.(Nagy & Demke, 2014) Chiari malformasyonunun ana faktörünün erken lambdoid sütür kapanması olduğunu ortaya konuldu ve bu patolojik sürecin Crouzon sendromunda neredeyse kesin olarak mevcuttur.(Cinalli et al., 1995)

## Tanı ve Cerrahi Endikasyon

En temel cerrahi endikasyonlardan biri belirgin kranial deformite yani estetik bozukluktur. Anormal kafa şekli çocukların psikososyal gelişiminde ve sosyal adaptasyonunda olumsuz etkiler yaratmaktadır.(Pertschuk & Whitaker, 1985) Çocukları okul başlangıcında test eden bir çalışma erken çocukluktan okul çağına kadar, basit kraniyosinostozlu çocuklar ve kontrol grubunun nöropsikolojik gelişimini izlemiş ve kraniyosinostozu sahip grubun bilişsel ve akademik olarak geride olduğunu göstermiştir. Metopik, tek taraflı koronal veya lambdoid sinostozlu çocukların, sagittal sinostozlu çocuklara kıyasla öğrenme güçlüğü olasılığı daha yüksektir. En yüksek varyasyonlar zeka bölümünde ve bilgisayar becerilerinde bulunmuş, konuşma ve okumanın önemli ölçüde etkilenmediği görülmüştür.(Speltz et al., 2015) Bunun yanında göz hareketlerinde kısıtlılık, proptosis, nazolakrimal anomaliler de cerrahi endikasyon oluşturmaktadır. Beyin gelişimin ve büyümesinin en aktif olduğu bu dönemde sütür kapanması ve yeterli kalvaryal hacimin sağlanamaması serebral perfüzyon ve kan akımını da bozmaktadır.(David, Wilson, Watson, & Argenta, 1996)

Sinostozlardaki bir önemli problemlerden biri de KİB artışıdır ve sendromik sinostozlarda daha sık görülür. İzole kraniyosinostozlu hastaların %14 ila %24'ünde yüksek KİB saptanmıştır.(Morris, 2016) Özellikle sendromik sinostozlar kafa tabanındaki foramenlerinin daralmasına yol açarak venöz obstrüksiyona ve venöz kollaterallerin açılmasıyla kafa içi basıncının artmasına neden olabilir. Bu nedenle ameliyattan önce beynin venöz anatomisini değerlendirebilmek, bu genişlemiş kollaterallerin varlığını ve yerini bilmek çok önemlidir.(Rich, Cox, & Hayward, 2003; Sandberg, Navarro, Blanch, & Ragheb, 2007) Ayrıca sendromik hastalarda hidrosefali ve üst solunum yolu obstrüksiyonu gibi nedenler de KİB artışına yardımcı olabilir. Bir çalışmada sendromsuz sinostozlarda %0,3 oranında hidrosefali saptanmışken, sendromlu olgularda ise bu oran %12,1 bulunmuştur.(Cinalli et al., 1998) KİB artışı baş ağrısı, bulantı, kusma ya da nörogelişimsel eksiklik gibi geniş spektrumda belirti ve bulgu verebilir.

Sinostozların birçoğu elektif olarak tedavi edilebilir fakat acil müdahale gerektiren vakalar da olabilir. Ağır vakalarda, hava yolunun ve gözün korunması, normal KİB sağlanması amaçlanır. En temel amaç yeterli kalvaryal boşluğu sağlamak ve normal estetiğe yakın bir görünüm elde etmektir.

Tipik bir kraniyosinostoz tanısı genellikle klinikdir ve genellikle yaşamın ilk yılında teşhis edilir. Fizik muayene, kraniyometrik ölçümler ve kafatası deformitesinin gözlemlenmesi ile tanı konulurken radyolojik değerlendirme

tanının doğrulanmasında, cerrahi planlamada ve hatta ameliyat sonrası takipte önemli bir rol oynamaktadır. Başın titiz fizik muayenesi, sütürlerin ve fontanellerin palpasyonunu, yüz muayenesini, baş çevresinin ölçümü gerekmektedir. Kulakların ve burnun yeri, boyutu ve şekli not edilmeli ve sefalik indeks oranı (kafatası genişliği/kafatası uzunluğu) hesaplanmalıdır. Çoğu hastada tanı klinik incelemeyle konulabilse de radyolojik incelemeler minör sütürlerin değerlendirilmesi, ek kranial anomalilerin belirlenmesi ve cerrahi planlamada oldukça yardımcı olabilir. Özellikle pozisyonel plagiosefali ile lambdoid sinostozun ayrımı deneyimsiz bir cerrah için zor olabilir ve bu durumda radyolojik yardım gerekebilir. Ayrıca yasal sorunlar ve korkular radyolojik inceleme gereksinimi arttırmıştır.(Massimi et al., 2019)

Radyolojik yardımcıları olarak röntgen, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Anne karnında USG ile üçüncü trimesterde erken tanı konulabilir.(Massimi et al., 2019) Kafatası röntgeninde normal bir sütür genellikle şeffaf, tırtıklı ve doğrusal olmayan şekildedir, erken kaynaşmış bir sütür ise perisutural skleroz, doğrusallık kaybı, sütürde düzleşme veya daralma ile gösterilebilir. Ayrıca yüz anomalileri ve bakır dövülmüş manzarası ağır vakalarda saptanabilir.(Tuite et al., 1996) Ancak radyografinin duyarlılığı yeterli değildir. Özellikle yenidoğan kafatasının düşük mineralizasyonu nedeniyle yaşamın ilk 3 ayında genellikle güvenilir değildir ve ilişkili yumuşak doku ve beyin anomalilerinin yanı sıra yüksek KİB değerlendirilmesinde yetersizdir.(Massimi et al., 2019)

3D rekonstrüksiyonu ile yüksek çözünürlüklü BT kraniyosinostozun radyolojik tanısında altın standart olarak kabul edilir.(Binaghi, Gudinchet, & Rilliet, 2000) Doğru bir cerrahi planlama için preoperatif BT görüntülemesi gerekebilir. Örneğin koronal sinostozda ön fontanel ve superior sagittal sinüs kontralateral olarak yer değiştirebilir. Ayrıca sagittal sinostozda sagittal sinüs vertekste kemik içinde bir olukta sıkışmış olabilir ve kraniektomi esnasında yaralanabilir. Sagittal sinüsün yeri ve görünümü ile ilgili bilgiler, özellikle endoskopik yaklaşımda doğru bir cerrahi planlama için büyük önem taşımaktadır.

Kranial MRG ise özellikle kafa içi yapıların değerlendirilmesinde önemlidir. En yaygın anomaliler Chiari 1 malformasyonu, venöz sinüs anomalileri, kallosum hipoplazisi veya disgenezi ve hidrosefalidir.(Massimi et al., 2019) Ayrıca endoskopik cerrahi öncesi MRG gene venöz sinüslerin yerleşimi hakkında oldukça yardımcı bilgiler verecektir. Chiari I malformasyonu sendromik olmayan multipl sinostozlarda %35, Mercedes Benz kraniyosinostozunda %60 ve oksisefalide %80-100 olasılıkla görülebilir.(Strahle et al., 2011) Sendromik olmayan basit sinostozlarda ise en sık lambdoid sinostozda görülür.(Leikola,

Koljonen, Valanne, & Hukki, 2010) Son zamanlarda, gradyan ve spin-eko (GRASE) görüntüleme olarak adlandırılan yeni bir MRG tekniği tanımlanmıştır. GRASE görüntüleme, diğer 2D görüntüleme modalitelerine benzer şekilde kraniyal sütürleri tanımlayabilir. Normal kraniyal sütürleri, kraniyal kemiklerin sinyal boşluğundan ayırt edilen hiperintens sinyal olarak ortaya çıkarır.(Kim, Roh, & Lee, 2016)

Kraniyosinostoz cerrahisi bilgi birikiminin artması ile birçok merkezde yapılabilir hale gelmiştir. Basit bir sütürektomiden, ilerletme ve rekonstrüksiyona ya da endoskopik yaklaşıma kadar birçok yöntem ve teknik tanımlanmıştır. Cerrahi tekniğin seçimi hastanın sahip olduğu deformiteye, hastanın yaşına, ailenin tercihine ve belki de en önemlisi cerrahın deneyimine göre değişebilmektedir. Basit sütürlerle sabitlemeden kalıcı plak, emilebilir plak ya da daha sonra çıkartılmak üzere kullanılan yaylara kadar; basitten karmaşığa, maliyet olarak ucuzdan pahalıya birçok yardımcı eleman kullanılabilir.

Cerrahi planlamanın zamanı da değişim göstermektedir. En temel görüş kraniyosinostoz cerrahisinin 1 yaşından önce yapılması yönündedir. Mortalite ve morbiditeyi azalmak için bebeğin büyümesini beklemek belki de deformiteyi arttıracak ve hem cerrahiye zorlaştıracak hem de ameliyat sonrası memnuniyeti düşürecektir. Fakat unutulmamalıdır ki erken aylarda cerrahi de kan kaybını tolere edememe nedeniyle ciddi riskler doğurabilir. Bu sebeple ameliyat için en uygun süre tartışma konusu olmaya devam etmektedir ve KİB artışı belirtilerinin olmadığı ve endoskopik cerrahi düşünülmediği durumda 6 ile 12 ay arası olarak kabul edilmektedir.(Utria et al., 2015) Son 25 senede teknik deneyim ve operasyon sonrası takip sürelerinin artmasıyla birlikte endoskopik yaklaşım yaygınlaşmıştır. Endoskopik sinostoz cerrahisinde hastanın 3 ay ve altında bir yaşta olması tercih edilmektedir ve bu süreyi 4-6 ay olarak kabul eden ekipler de vardır.(Jimenez & Barone, 2007; Kajdic et al., 2018) Daha kısa ameliyat süresi, daha az kan kaybı ve daha az hastanede yatış süresi avantajları olan endoskopik sinostoz cerrahisinden sonra %50 oranında tekrar cerrahi gereksinimi oluşturan sütür kapanması oranı bildiren yayınlar da mevcuttur.(Proctor, 2012) Yaş ilerledikçe oluşacak bir sorun da cerrahi sonrası oluşacak olan kalvaryl kemik boşluk ve defektlerin ileri yaşlarda daha zor ossifiye olmasıdır . Kemik boşluklar genişlerse, kusuru düzeltmek için revizyon kranyoplasti planlanabilir. Kraniyoplasti için için alloplastik materyaller ve otolog greftler kullanılabilir.

**Fronto-Orbital İlerleme:** Metopik, tek taraflı koronal veya iki taraflı koronal kraniyosinostozun düzeltilmesi için fronto-orbital ilerletme ve yeniden şekillenme yapılabilir. Yöntem, supraorbital bandeau veya bar olarak da bilinen superior orbital rim ve orbital çatıyı içeren bir kemik şeridini geçici olarak çıkarmak için bifrontal kraniotomi ve süperolateral orbital duvar osteotomilerini



İçerir. Frontal kemik ve supraorbital bar kesilir ve yeniden şekillendirilir. Daha sonra yeni şekli sabitlemek için emilebilir plakalar ve vidalar kullanılır. Yeni şekillendirilen supraorbital bar daha sonra ön kafa tabanına sabitlenir. Metopik kraniyosinostozda, metopik sütürdeki belirgin frontal sırt ortadan kaldırılır. Bu teknikte supraorbital damar ve sinir paketini korumaya da özen gösterilmelidir.

**Barrel Stave Osteotomileri:** Skafosefaliyi tek bir operasyonda tedavi etmek için, sadece strip kraniyektomi cerrahisinde olduğu gibi kapalı sütürlere kalmayıp kompansement büyüme de düzelterek amaçlanır. (Komuro, Shimizu, Shimoji, Miyajima, & Arai, 2015) Yöntem ilk önce hem ön kemiklerin hem de parietal kemiklerin çıkarılmasını içerir. Daha sonra, kafatasının tabanında parietal ve oksipital bölgelerde, kalvarial yeniden şekillenmeyi sağlamak için bir dizi radyal osteotomi yapılır. Kalan kemikler basitçe dışa doğru bükülür. Frontal ve oksipitoparietal kemik parçaları daha sonra bitemporal ve biparietal genişliği sağlamak için osteotomiler arasına yerleştirilen interpozisyonel kemik greftleri ile değiştirilir.

**Unilateral Kraniyoplasti:** Plagiosefali ve ilişkili herhangi bir orbital deformite ve intrakraniyal hipertansiyonu tedavi etmek için tek taraflı kraniyoplasti yapılabilir. (Martini, Schulz, Röhrig, Nadal, & Messing-Jünger, 2015) Tek taraflı fronto-orbital ilerletmenin yanı sıra kraniyal kubbenin yeniden şekillenmesini içerir. Fronto-orbital retrüzyon ve temporal boşluk gibi estetik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. (Taylor et al., 2015)

**Distraksiyon Osteogenezisi ile Kranial Genişletme:** Kranial kubbe, dahili distraktör cihazları veya harici cihazlar kullanılarak distraksiyon osteogenezisi ile genişletilebilir. Sonuç olarak, distraksiyona uğramış kemik plakaları arasında yeni kemik oluşur. Osteotomiler yapılır ve kemik boşluklarına dışarıdan ayarlanabilen bir distraksiyon cihazı yerleştirilir ve ardından kafatası şekli tatmin edici olana kadar süren distraksiyon aşaması gerçekleştirilir.

**Monoblok İlerletme ve Kraniyoplasti:** Monoblok ilerletme, yüksek kafa içi basıncı, üst solunum yolu tıkanıklığı veya diğer sekellerle karmaşık olan kraniyosinostoz için cerrahi bir tedavi olabilir. Distraksiyon osteogenezisi kullanılarak veya kullanılmadan hem ön kraniyal kemiklerin hem de yüz kemiklerinin mobilizasyonunu içerir. Sendromik kraniyosinostozlu hastalarda bu teknik ile intrakraniyal hacmi ortalama %11 ve üst hava yolu hacmini %85 arttırdığı gösterilmiştir. (E.-C. Ko, Chen, Tai, & Huang, 2012) Bu yöntem ekzorbitizmi de azaltabilir.

**Endoskopik sütürektomi:** 6 aydan (tercihen 3 aylıktan küçük) çocuklarda kraniyosinostoz onarımı için endoskopik sütürektominin tercih edilebilir. Kafa derisine açılan 1 veya 2 küçük insizyon kullanılarak ve endoskopik görüntüleme altında, kaynaşmış sütür her iki tarafta yaklaşık 1 cm'lik alan yaratacak şekilde kesilir (sütür kraniektomi). Bu cerrahi kask tedavisi ile desteklenir.

Bu başlıklar altında anlatılan yöntemlere ek olarak her hasta için kombine ya da daha basitleştirilmiş cerrahi prosedürler de planlanabilir. 1800'lerin sonunda yapılmaya başlanılan strip kraniektomilerden endoskopik cerrahiye kadar geniş bir havuz mevcuttur. Kraniyosinostoz cerrahisi ve tedavisi bir ekip işidir ve cerrahi planlamada başka uzmanlık dallarının yardımına da ihtiyaç duyulabilir. Plastik ve rekonstrüktif cerrahlar, anesteziistler, pediatrişyenler, nöroradyologlar, kulak burun boğaz uzmanları, genetik uzmanları, hemşireler ve çocuk psikiyatristleri bu ekibin içindedir. Sinostozun türü ve ciddiyetine göre birden fazla operasyon da gerekebilir. Czerwinski ve arkadaşları, komplike kraniyosinostoz hastalarının %45'inin birden fazla ameliyat gerektirdiğini belirtmişlerdir.(Czerwinski, Kolar, & Fearon, 2011) Yapılan bir çalışmada sendromik sinostozlarda postop 282 mL'lik ortalama %36 ek intrakranial hacim sağlanmıştır. Sendromik olmayan hastalarda sağlanan ortalama hacim ise 120 mL'dir ve intrakranial hacime %13 katkı sağlanmıştır.(Sulong, Alias, Johanabas, Yap Abdullah, & Idris, 2020)

Cerrahi komplikasyonlar arasında en sık görülen komplikasyon olarak postoperatif hipertermi, menenjit, subgaleal ve subkutan hematoma, enfeksiyonlar, beyin omurilik sıvısı kaçağı, hava embolisi ve kan kaybı sayılabilir. Mortalite ve morbidite oranı %0,1'dir ve şiddetli kan kaybı durumunda %50'ye kadar çıkabilir.(Kajdic et al., 2018) 8101 vakanın incelendiği bir çalışmaya göre cerrahi mortalitenin en sık sebebi aşırı kanamadır ve kan açığı hesaplanırken postop drenajdan gelen kan miktarı da hesaplanmalıdır.(Czerwinski, Hopper, Gruss, & Fearon, 2010) En sık rastlanan komplikasyon ise postop dönemdeki geçici hipertermidir ve %13 olarak bulunmuştur.(Esparza & Hinojosa, 2008)

Ameliyat sonrası ilk 24-48 saat hastalar yoğun bakımda izlenmelidir ve drenle birlikte hematokrit takibi aksatılmamalıdır. Bu esnada çocuğun hareketliliği, dudak ve cilt rengi, iştahındaki değişimler belki de ilk uyarılar olabilir. Hastaların çoğunda postoperatif dönemde ateş olur, anterior yaklaşımlarda göz kapakları şişer ve gözler kapanır. Postoperatif görüntüleme erken dönemde genellikle gereksizdir ve değerlendirilmesi kafa karıştırıcı olabilir. Hastalar yaklaşık 1 haftalık takipten sonra taburcu edilebilirler ve kraniyal gelişim tamamlanana kadar takip edilmelidirler. Özellikle sendromik hastalarda ileri yaşlarda yüz anomalileri için cerrahi gerekebilir.

## Referanslar

- Agochukwu, N. B., Solomon, B. D., Benson, L. J., & Muenke, M. (2013). Talocalcaneal coalition in Muenke syndrome: Report of a patient, review of the literature in FGFR-related craniosynostoses, and consideration of mechanism. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(3), 453-460.
- Agochukwu, N. B., Solomon, B. D., & Muenke, M. (2014). Hearing loss in syndromic craniosynostoses: otologic manifestations and clinical findings. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 78(12), 2037-2047.
- Al-Jabri, T., & Eccles, S. (2014). Surgical correction for unilateral lambdoid synostosis: a systematic review. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(4), 1266-1272.
- Barik, M., Bajpai, M., Das, R. R., & Panda, S. S. (2013). Study of environmental and genetic factors in children with craniosynostosis: a case-control study. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 8(2), 89.
- Bellus, G. A., McIntosh, I., Smith, E. A., Aylsworth, A. S., Kaitila, I., Horton, W. A., . . . Francomano, C. A. (1995). A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nature genetics*, 10(3), 357-359.
- Binaghi, S., Gudinchet, F., & Rilliet, B. (2000). Three-dimensional spiral CT of craniofacial malformations in children. *Pediatric radiology*, 30(12), 856-860.
- Boydadjiev, S. A., & Consortium, I. C. (2007). Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthodontics & craniofacial research*, 10(3), 129-137.
- Britto, J. A., Moore, R. L., Evans, R. D., Hayward, R. D., & Jones, B. M. (2001). Negative autoregulation of fibroblast growth factor receptor 2 expression characterizing cranial development in cases of Apert (P253R mutation) and Pfeiffer (C278F mutation) syndromes and suggesting a basis for differences in their cranial phenotypes. *Journal of neurosurgery*, 95(4), 660-673.
- Cinalli, G., Renier, D., Sebag, G., Sainte-Rose, C., Arnaud, E., & Pierre-Kahn, A. (1995). Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *Journal of neurosurgery*, 83(4), 575-582.
- Cinalli, G., Sainte-Rose, C., Kollar, E. M., Zerah, M., Brunelle, F., Chumas, P., . . . Renier, D. (1998). Hydrocephalus and craniosynostosis. *Journal of neurosurgery*, 88(2), 209-214.
- Cornelissen, M., den Ottelander, B., Rizopoulos, D., van der Hulst, R., van der Molen, A. M., van der Horst, C., . . . Mathijssen, I. (2016). Increase of prevalence of craniosynostosis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(9), 1273-1279.
- Czerwinski, M., Hopper, R. A., Gruss, J., & Fearon, J. A. (2010). Major morbidity and mortality rates in craniofacial surgery: an analysis of 8101 major procedures. *Plastic and reconstructive surgery*, 126(1), 181-186.

- Czerwinski, M., Kolar, J. C., & Fearon, J. A. (2011). Complex craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 128(4), 955-961.
- David, L. R., Wilson, J. A., Watson, N. E., & Argenta, L. C. (1996). Cerebral perfusion defects secondary to simple craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*, 7(3), 177-185.
- Esparza, J., & Hinojosa, J. (2008). Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures. *Child's Nervous System*, 24(12), 1421-1430.
- Flint, P. W., Haughey, B. H., Robbins, K. T., Thomas, J. R., Niparko, J. K., Lund, V. J., & Lesperance, M. M. (2014). *Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book*: Elsevier Health Sciences.
- Florisson, J. M., van Veelen, M.-L. C., Bannink, N., van Adrichem, L. N., van der Meulen, J. J., Bartels, M. C., & Mathijssen, I. M. (2010). Papilledema in isolated single-suture craniosynostosis: prevalence and predictive factors. *Journal of Craniofacial Surgery*, 21(1), 20-24.
- Foteles, C. S. R., Finnell, R. H., George, T. M., & Harshbarger, R. J. (2016). Craniosynostosis: current conceptions and misconceptions. *Aims Genetics*, 3(01), 099-129.
- Furuya, Y., Edwards, M. S., Alpers, C. E., Tress, B. M., Ousterhout, D. K., & Norman, D. (1984). Computerized tomography of cranial sutures: Part 1: Comparison of suture anatomy in children and adults. *Journal of neurosurgery*, 61(1), 53-58.
- Goriely, A., & Wilkie, A. O. (2012). Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *The American Journal of Human Genetics*, 90(2), 175-200.
- Greenwood, J., Flodman, P., Osann, K., Boyadjiev, S. A., & Kimonis, V. (2014). Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis. *Genetics in medicine*, 16(4), 302-310.
- Heuzé, Y., Holmes, G., Peter, I., Richtsmeier, J. T., & Jabs, E. W. (2014). Closing the gap: genetic and genomic continuum from syndromic to nonsyndromic craniosynostoses. *Current genetic medicine reports*, 2(3), 135-145.
- Jimenez, D. F., & Barone, C. M. (2007). Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques. *Child's Nervous System*, 23(12), 1411-1419.
- Johnson, D., & Wilkie, A. O. (2011). Craniosynostosis. *European Journal of Human Genetics*, 19(4), 369-376.
- Kajdic, N., Spazzapan, P., & Velnar, T. (2018). Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci*, 18(2), 110-116. doi:10.17305/bjbm.2017.2083
- Kang, S.-G., & Kang, J.-K. (2016). Current and future perspectives in craniosynostosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 59(3), 247.
- Kapp-Simon, K. A. (1998). Mental development and learning disorders in children with single suture craniosynostosis. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 35(3), 197-203.

- Kapp-Simon, K. A., Figueroa, A., Jocher, C. A., & Schafer, M. (1993). Longitudinal assessment of mental development in infants with nonsyndromic craniosynostosis with and without cranial release and reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 92(5), 831-839; discussion 840.
- Katzen, J. T., & McCarthy, J. G. (2000). Syndromes involving craniosynostosis and midface hypoplasia. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 33(6), 1257-1284.
- Kim, H. J., Roh, H. G., & Lee, I. W. (2016). Craniosynostosis: updates in radiologic diagnosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 59(3), 219.
- Kimonis, V., Gold, J.-A., Hoffman, T. L., Panchal, J., & Boyadjiev, S. A. (2007). *Genetics of craniosynostosis*. Paper presented at the Seminars in pediatric neurology.
- Ko, E.-C., Chen, P.-T., Tai, I.-H., & Huang, C. (2012). Fronto-facial monobloc distraction in syndromic craniosynostosis. Three-dimensional evaluation of treatment outcome and facial growth. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 41(1), 20-27.
- Ko, J. M. (2016). Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 59(3), 187.
- Komuro, Y., Shimizu, A., Shimoji, K., Miyajima, M., & Arai, H. (2015). Posterior Cranial Vault Distraction Osteogenesis with Barrel Stave Osteotomy in the Treatment of Craniosynostosis. *Neurologia medico-chirurgica*, 55(8), 617-623.
- Lee, H. Q., Hutson, J. M., Wray, A. C., Lo, P. A., Chong, D. K., Holmes, A. D., & Greensmith, A. L. (2012). Changing epidemiology of nonsyndromic craniosynostosis and revisiting the risk factors. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(5), 1245-1251.
- Leikola, J., Koljonen, V., Valanne, L., & Hukki, J. (2010). The incidence of Chiari malformation in nonsyndromic, single suture craniosynostosis. *Child's Nervous System*, 26(6), 771-774.
- Maltese, G., Tarnow, P., & Lauritzen, C. G. (2007). Spring-assisted correction of hypotelorism in metopic synostosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 119(3), 977-984.
- Martini, M., Schulz, M., Röhrig, A., Nadal, J., & Messing-Jünger, M. (2015). A 3D morphometric follow-up analysis after frontoorbital advancement in non-syndromic craniosynostosis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(8), 1428-1437.
- Massimi, L., Bianchi, F., Frassanito, P., Calandrelli, R., Tamburrini, G., & Caldarelli, M. (2019). Imaging in craniosynostosis: when and what? *Childs Nerv Syst*, 35(11), 2055-2069. doi:10.1007/s00381-019-04278-x
- Mathijssen, I. M. (2015). Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: working group on craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*, 26(6), 1735.
- Mawji, A., Vollman, A. R., Hatfield, J., McNeil, D. A., & Sauv e, R. (2013). The incidence of positional plagiocephaly: a cohort study. *Pediatrics*, 132(2), 298-304.
- Morris, L. M. (2016). Nonsyndromic Craniosynostosis and Deformational Head Shape Disorders. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 24(4), 517-530. doi:10.1016/j.fsc.2016.06.007
- Morritt, D. G., Yeh, F.-J. J., Wall, S. A., Richards, P. G., Jayamohan, J., & Johnson, D. (2010). Management of isolated sagittal synostosis in the absence of scaphocephaly: a series of eight cases. *Plastic and reconstructive surgery*, 126(2), 572-580.

- Mulliken, J. B., Vander Woude, D. L., Hansen, M., LaBrie, R. A., & Scott, R. M. (1999). Analysis of posterior plagiocephaly: deformational versus synostotic. *Plastic and reconstructive surgery*, 103(2), 371-380.
- Nagaraja, S., Anslow, P., & Winter, B. (2013). Craniosynostosis. *Clin Radiol*, 68(3), 284-292. doi:10.1016/j.crad.2012.07.005
- Nagy, L., & Demke, J. C. (2014). Craniofacial anomalies. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 22(4), 523-548.
- Otto, A. W. (1830). *Lehrbuch der pathologischen Anatomie des Menschen und der Thiere* (Vol. 1): August Rücker.
- Panigrahi, I. (2011). Craniosynostosis genetics: The mystery unfolds. *Indian Journal of Human Genetics*, 17(2), 48.
- Pattisapu, J. V., Gegg, C. A., Olavarria, G., Johnson, K. K., Ruiz, R. L., & Costello, B. J. (2010). Craniosynostosis: diagnosis and surgical management. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 18(2), 77-91.
- Pertschuk, M. J., & Whitaker, L. A. (1985). Psychosocial adjustment and craniofacial malformations in childhood. *Plastic and reconstructive surgery*, 75(2), 177-184.
- Proctor, M. R. (2012). Endoscopic cranial suture release for the treatment of craniosynostosis—is it the future? *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(1), 225-228.
- Renier, D., El Ghouzzi, V., Bonaventure, J., Le Merrer, M., & Lajeunie, E. (2000). Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in nonsyndromic coronal synostosis: clinical spectrum, prevalence, and surgical outcome. *Journal of neurosurgery*, 92(4), 631-636.
- Rhodes, J. L., Tye, G. W., & Fearon, J. A. (2014). *Craniosynostosis of the lambdoid suture*. Paper presented at the Seminars in plastic surgery.
- Rich, P. M., Cox, T. C., & Hayward, R. D. (2003). The jugular foramen in complex and syndromic craniosynostosis and its relationship to raised intracranial pressure. *American journal of neuroradiology*, 24(1), 45-51.
- Robin, N. H. (1999). Molecular genetic advances in understanding craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 103(3), 1060-1070.
- Rogers, G. F. (2011). Deformational plagiocephaly, brachycephaly, and scaphocephaly. Part I: terminology, diagnosis, and etiopathogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(1), 9-16.
- Sandberg, D. I., Navarro, R., Blanch, J., & Ragheb, J. (2007). Anomalous venous drainage preventing safe posterior fossa decompression in patients with Chiari malformation Type I and multisutural craniosynostosis: Report of two cases and review of the literature. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 106(6), 490-494.
- Sharma, R. K. (2013). Craniosynostosis. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 46(1), 18.
- Speltz, M. L., Collett, B. R., Wallace, E. R., Starr, J. R., Craddock, M. M., Buono, L., . . . Kapp-Simon, K. (2015). Intellectual and academic functioning of school-age children with single-suture craniosynostosis. *Pediatrics*, 135(3), e615-e623.

- Strahle, J., Muraszko, K. M., Buchman, S. R., Kapurch, J., Garton, H. J., & Maher, C. O. (2011). Chiari malformation associated with craniosynostosis. *Neurosurgical focus*, 31(3), E2.
- Sulong, S., Alias, A., Johanabas, F., Yap Abdullah, J., & Idris, B. (2020). Intracranial Volume Post Cranial Expansion Surgery Using Three-Dimensional Computed Tomography Scan Imaging in Children With Craniosynostosis. *J Craniofac Surg*, 31(1), 46-50. doi:10.1097/SCS.00000000000005810
- Taylor, J. A., Paliga, J. T., Wes, A. M., Tahiri, Y., Goldstein, J. A., Whitaker, L. A., & Bartlett, S. P. (2015). A critical evaluation of long-term aesthetic outcomes of fronto-orbital advancement and cranial vault remodeling in nonsyndromic unicoronal craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(1), 220-231.
- Tubbs, R. S., Elton, S., Blount, J. P., & Oakes, W. J. (2001). Preliminary observations on the association between simple metopic ridging in children without trigonocephaly and the Chiari I malformation. *Pediatric neurosurgery*, 35(3), 136-139.
- Tuite, G. F., Evanson, J., Chong, W., Thompson, D. N., Harkness, W. F., Jones, B. M., & Hayward, R. D. (1996). The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*, 39(4), 691-698.
- Utria, A. F., Munding, G. S., Bellamy, J. L., Zhou, J., Ghasemzadeh, A., Yang, R., . . . Dorafshar, A. H. (2015). The importance of timing in optimizing cranial vault remodeling in syndromic craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(4), 1077-1084.
- Wang, J. C., Nagy, L., & Demke, J. C. (2016). Syndromic Craniosynostosis. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 24(4), 531-543. doi:10.1016/j.fsc.2016.06.008
- Wilkie, A. O. (1997). Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Human molecular genetics*, 6(10), 1647-1656.
- Wilkie, A. O., Johnson, D., & Wall, S. A. (2017). Clinical genetics of craniosynostosis. *Current opinion in pediatrics*, 29(6), 622.
- Yilmaz, E., Mihci, E., Nur, B., Alper, O. M., & Tacoy, S. (2019). Recent Advances in Craniosynostosis. *Pediatr Neurol*, 99, 7-15. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.018





# BOYUN AĞRILI HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM

*Dr. Özkan Yükselmiş<sup>1</sup>*

Ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, organik nedene bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan bir duygudur (IASP).

İnsanların 2/3ü hayatlarının bir döneminde boyun ağrısı ile karşılaşmaktadır ayrıca toplumun %5'inde boyun ağrısı özürüllülüğe yol açmaktadır. Boyun ağrısı oksiput ile C-7 vertebra arasında boyun arka kısmındaki ağrı olarak tanımlanabilir. (Beyazova & Kutsal, 2016)

## BOYUN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

Servikal omurga; 7 vertebra, 5 intervertebral disk, 12 luschka eklemi, 14 faset eklem, bunları çevreleyen kaslar ve ligamentler, spinal kord ve spinal sinir kökleri, vertebral ve karotis arterlerden oluşmaktadır

**C1 (Atlas):** Atlasın cismi yoktur, ön ve arka arklar iki massa lateralis ile birleştirilmiştir. Massa lateralislerin hemen arkasında, arcus posterior atlantisin üst yüzünde arteria vertebralisin geçtiği sulcus arteri a vertebralis bulunur. Atlasın transvers sürecusu diğer vertebralarınkinden daha uzundur ve boyun omurlarının ortak özelliklerinden olan bu çıkıntılarda transvers foramen bulunur, içinden vertebral arter, ven ve sempatik plexus geçer.

**C2 (Aksis):** En önemli özelliği, dens aksis adı verilen kısmıdır. Dentisin ön ve arka yüzlerinde 2 eklem yüzeyi bulunur. Fasies artikularis anterior denen ön yüzü arkus anterior atlantisin arka yüzündeki fovea dentis ile eklem yapar. Fasies artikularis posterior ise ligamentum transversum atlantisin kalınlaşmış orta kısmının ön yüzü ile eklem yapar. Aksisin arkaya doğru uzanan processus spinosus iki parçalıdır.

C2'den C7 ye kadar olan vertebra cisimleri önde intervertebral disk ve unkovertebral eklemler (luschka eklemleri ) ile arkadan zigapofizeal eklemler (faset eklemler) aracılığıyla eklem yaparlar.

---

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Dağkapı Devlet Hastanesi, Orcid Numarası: 0000-0002-1996-7030, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Mail adresi: ozkanyukselmiss@gmail.com

C1 ve C2 anatomik ve fonksiyonel olarak diğerlerinden farklı olduğu için servikal bölge 2 fonksiyonel birim olarak incelenir. Bu birimler üst servikal segment (üst fonksiyonel ünite) ve alt servikal segment (alt fonksiyonel ünite) olarak adlandırılır.

**Üst servikal segment:** Atlantookspital ve atlantoaksiyel eklemlerden oluşur. Omurganın servikal bölümünün tüm düzlemlerde hareketinin çoğunluğunu bu eklemler sağlar. Servikal bölgenin fleksiyon-ekstansiyon hareketinin 15 derecesini atlantookspital eklem, 10 derecesini atlantoaksiyel eklem yapar. Rotasyon hareketinin 47 derecesini atlantoaksiyel eklem tarafından gerçekleştirilir.

**Alt servikal segment:** 3. ile 7. servikal vertebralar arası 5 vertebra ve bunlar arasındaki disklerden oluşur. Birincil görevi başa ve çevresine mekanik destek sağlamaktır. Hareketlilik ikincil görevidir. Bu segment 100-105 derecelik fleksiyon ve ekstansiyon, 43 derecelik rotasyon ve 37 derecelik lateral fleksiyon hareketini yapar. Alt servikal hareketin çoğu C4-C5 ve C5-C6 seviyelerinde olur. Maksimum hareket C4-C6 arasında olduğu için, bu bölge statik eğriliğin, stresin ve yıpranmanın en fazla olduğu yerdir. Alt servikal segmentlerdeki vertebraların ön kısmı arka kısmından daha uzundur aynı şekilde intervertebral disklerin ön kısmının daha geniş olması servikal lordozun gelişimini sağlar. Servikal spinal kanalın en geniş yeri atlantoaksiyel seviyededir ve aşağıya doğru daralma eğilimi gösterir. Boyun ağrılarının çoğu en dar kısım olan C5-C6 seviyesinden kaynaklanmaktadır.

### Servikal bölge intervertebral disklerin özelliği-innervasyonu-kanlanması

Beş tane intervertebral diskin dış bileşeni çok sayıda tip 1 ve 2 kollajen tabakasından oluşan annulus fibrozusu (AF) içermektedir. AF, diskin elastisitesinden sorumludur ve iç bölgedeki nukleus pulpozusu (NP) sarmaktadır. Nukleus pulpozus yarı akışkan bir jeldir ve ağırlıklı olarak intervertebral diskin %40-60'unu meydana getiren sudan oluşmaktadır ve kompresif yüklenme ile hareket, uyum ve deformasyona olanak sağlar. Disk 3. dekattan itibaren avaskülerdir, dış anüler lifleri çevreleyen damarlar ve vertebral son plaklardan difüzyonla beslenir.

Disk ön bölgesi sempatik trunkus ve vertebral sinirlerin dalları tarafından innerve edilirken; arka bölgesi sinüvertebral sinirlerin oluşturduğu post pleksusu tarafından innerve edilir.

### **Servikal spinal sinirler:**

8 çift servikal sinir bulunur. C8 dışındaki tüm servikal sinirler alttaki vertebraya göre isimlendirilirler. 8. servikal sinir C7-T1 vertebraları arasından çıkar. C1 dışındaki tüm spinal sinirler, hem motor hem duyuşal lifler içerirler. C1 sadece motor liflerden oluşur. Servikal spinal sinirler intervertebral foramenlerden çıktıktan sonra ön ve arka dallarına ayrılırlar. Arka dallar omurganın üzerindeki cildin duyuşunu ve paraspinal kasları inerve ederken, ön dallar üst ekstremitenin inervasyonunu sağlayan brakial pleksusu oluştururlar.

### **Servikal Bölgenin Ligamentöz Desteği:**

Kaslar ve ligamanlar streslerin asıl yükünü taşırlar. Kaslar yorulduğunda veya etkilendiğinde ligamanlar tek destek olarak kalırlar. Spinal kanalın posterior duvarı ligamentum flavum ile birliktedir ve zigoapofizer eklemlerin kapsüllerini kuvvetlendirir. Posterior longitudinal ligaman (PLL) kafatasına asılır, posterior spinöz çıkıntı ile birleşir ve boyunu aşırı fleksiyona karşı korur. 2 spinal vertebra arasında, interspinal ligaman, spinaların üst kısımlarında supraspinal ligaman ve bütün vertebraların spinal çıkıntılarını bağlayan nukal ligaman, transvers çıkıntıların aralarında da intertransversal ligaman bulunmaktadır.

### **Servikal Bölgenin Kasları:**

**Fleksörler:** Kısa rektus ve uzun kapitistir.

**Ekstansörler:** Kafatasının tabanından atlas ve aksise uzanan 4 kısa kas; posterior rektus kapitis minör ve majör, oblik kapitis superior ve inferior. Aynı rotator iken birlikte iki taraflı çalıştığında ekstansör görevi yapan uzun kaslar; splenius kapitis ve Splenius servicistir.

### **SERVİKAL BÖLGEDEKİ AĞRILI YAPILAR**

PLL ağrı fibrilleri içerir, disk herniyasyonunda, disk materyali ligamanla temas ettiğinde ağrı fibrilleri irrite olur. Dura, spinal kanal içinde olup, ağrıya duyarlı bir dokudur. Spinal kanal içindeki sinir kökleri ve intervertebral foramen içindeki sinirler ağrıya hassas dokulardır. Sinir-kök iritasyonunda ağrıya neden olan üç kısım vardır:

- Sinir kökünün dural kılıfındaki sinir fibrilleri,
- Dorsal kök,
- Motor kökün duyuşal fibrilleri.

Ligamentum flavum ve interspinöz ligamanlar ağırlı uyaranlara hassas değildir. Sinovyal dokulu posterior zigoapofizer eklemler, duyuusal ve sempatik vazomotor sinirlerle beslenir. Bu dokular irrite edildiğinde, sıkıştırıldığında veya inflame olduğunda farklı ve ciddi ağrı oluşturlar. Eklem çevresindeki kapsüler doku, eklem ağrısından sorumludur. Kas dokusu da ağrıya duyarlıdır. (Taner, 1996)

### **BOYUN AĞRISI OLAN HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM**

Boyun ağrısının değerlendirmesinde sırasıyla öykü, fizik muayene ve tanisal testlere yer verilir. Öncelikli olarak boyun ağrısının ciddiyeti ve yaşamı tehdit eden bir durum oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmeli, acil cerrahi müdahale gerekip gerekmediğine karar verilmelidir. Boyun ağrısına eşlik eden ilerleyici motor ve duyu defisiti, üriner ve fekal inkontinans, denge ve yürüyüş bozuklukları tanımlanmalıdır. Bunun dışındaki alarm semptomları: gece ağrısı ya da dayanılmaz ağrı varlığı, kilo kaybı, ateş, titreme, gece terlemeleridir ve bu semptomlar neoplastik ya da enfeksiyöz hastalıkların bulgusu olabilir. Diğer alarm semptomları ise belirgin kafa ve boyun travması ve nörolojik defisit varlığıdır.

Spinal kord yaralanması ya da yaşamı tehdit eden hastalıklar dışlandıktan sonra boyun ağrısının özellikleri araştırılmalıdır.

Boyun muayenesi;

- İnspeksiyon,
- Kemik yapıların palpasyonu,
- Eklem hareket açıklığının değerlendirilmesi,
- Nörolojik muayene ve
- Özel testleri içerir.

#### **Palpasyon:**

Boyun ve üst torakal bölgenin hem önden hem de arkadan palpasyonu ile muayeneye başlanır. Arka kısımdan paraspinal kaslar, nukal ligament, üst ve orta trapez kası hassas ve tetik nokta açısından palpe edilir. Nötral pozisyonda en belirgin spinöz çıkıntısı olan 7. servikal vertebradan başlanarak diğer servikal ve torakal spinöz prosesler palpe edilir.

### **Eklem Hareket Açıklığı Muayenesi:**

Aktif olarak yapılan fleksiyon 60°, ekstansiyon 75°, lateral fleksiyon 45° ve rotasyon 85°'dir. Normalde fleksiyon sırasında çene stemuma değer veya 2 parmak mesafe kalabilir. Ekstansiyonda; yüz tavana bakar, yanlara fleksiyonda; kulağını omuza değdirmeye çalışır, rotasyon sırasında ise çene omuza ulaşamaz. Aynı hareketler muayene edilen kişi tarafından pasif olarak ve direnç verilerek de tekrar edilir. Omurga stabilitesi bozursa, özellikle travmatlı hastada pasif EHA muayenesi nörolojik defisite yol açabileceği için **kontrendikedir**.

### **Nörolojik Değerlendirme:**

Kas gücü, derin tendon ve patolojik reflekslere, duyuya bakılmalıdır. Motor muayenede, kök, gövde ve periferik sinir hasarlarına bakılır. Bu bölgenin innervasyonunun değerlendirilmesi lezyonun yerini tespit etmede, kas gücünün değerlendirilmesi kas hastalıkları ve romatizmal hastalıkların tanısını koymada yardımcıdır. Duyu muayenesinde hafif dokunma, iğne duyusu, ısı ve propriyosepsiyon değerlendirilir.

İğne ile lateral spinotalamik trakt ve hafif dokunma ile arka kolon değerlendirilir. Derin tendon refleksleri sinir kökü işlevini değerlendirmede ve lezyon yerini lokalize etmede yararlıdır. Reflekslerin azalması; kök, plexus veya periferik sinir lezyonlarında gözlenirken, hiperrefleksi beyinden medulla spinalise kadar olan bölge lezyonlarında saptanır.

Patolojik refleksler Hoffman ve Babinski, üst motor nöron hastalıklarının ayırıcı tanısı için nörolojik muayeneye dahil edilmelidir. Üst motor nöron lezyonlarında spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler gözlenirken, alt motor nöron lezyonlarında hipotoni güçsüzlük, fasikülasyonlar gözlenir.

### **Provakatif Testler:**

İntervertebral foramende servikal sinir kökü üzerindeki basıyı gösterir. Nöral foramen çapı azaltılır ve kök basısı ile semptomların artışı beklenir. Hasta oturur, hekim yanında dururken, hastanın baş ve boynunu ekstansiyona ve lateral fleksiyona getirir, başı aşağıya doğru 1 dakika bastırır. Bu sırada, boyundan üst ekstremiteye yayılan ağrının ortaya çıkması, radiküler sıkışmayı gösterir.

**Servikal Distraksiyon testi:**

Bu test radiküler yakınması olan veya muayene sırasında radiküler bulgu saptanan hastalara uygulanır. Hasta oturtulur, baş nötral durumdayken bir el çene altından tutulur, bir el de oksipital bölgeye yerleştirilir ve baş yukarıya doğru çekilir. Ağrının azalması veya kaybolması sinir köküne olan basının rahatladığını gösterir.

**Servikal Kompresyon Testi:**

Hasta otururken ya da yatarken başından aşağı doğru bastırılır. Eğer servikal omurgada veya ekstremitelerde ağrı artarsa ağrının dağılımına ve daha önce tanımlanan dermatomlara uyup uymadığına bakılır. Pozitif kompresyon testi ile kolda anormal nörolojik bulgu birlikteliği BT miyelografide sinir kökü kompresyonu için kuvvetli bir belirleyicidir.

**Brakiyal Pleksus Gerginlik Testi:**

Hasta oturur, hekim hastanın arkasına geçer. Hasta yakınma hissedinceye kadar kollarını abduksiyon ve lateral rotasyona getirir. Daha sonra kollarını yakınmaları hissetmediği noktaya kadar indirir, bu zamanda hekim arkadan kolları tutarken, hasta dirseklerini fleksiyona getirir ve ellerini başının arkasında birleştirir. Yakınmaların yeniden başlaması, pleksusun gerildiğini gösterir.

**Omuz Abdüksiyon (Rahatlama) Testi:**

Bu test özellikle C4 veya C5'i kapsayan radiküler semptomlar için kullanılır. Hasta oturur veya yatar, muayene eden kişi pasif olarak veya hasta aktif olarak abduksiyonla kolu yukarı kaldırır, önkol ve elini başının üzerine koyar. Ağrı ve semptomlarda azalma olursa, servikal ekstradural bası oluşturan bir neden olduğu düşünülmelidir.

**Valsalva Testi:**

Hasta derin nefes alır, nefesini tutar ve ıknır. İntratekal basıncın artmasıyla, hastanın ağrısının artması testin pozitif olduğunu gösterir. Spinal kordda basıncın artışı, disk, tümör ve osteofit gibi yer kaplayan lezyonlarda ortaya çıkar.

**Naffziger Testi:**

Hasta oturur muayene eden hekim, hastanın arkasına geçer. Parmaklarını, hastanın juguler venlerinin üzerine koyup, 30 saniye bastırır ve hasta öksürtülür. Ağrının olması, sinir kökü basısı veya yer kaplayan lezyonu düşündürür.

**Lhermitte Belirtisi:**

Hasta oturuken başı hızla öne fleksiyona getirilir. Elektrik çarpması tarzında ağrı veya şok duyusu omurgadan aşağıya yayılır. Bu test spinal kord beyaz cevher hastalıklarında, servikal disk hastalığı olan bazı hastalarda, servikal miyelopati ya da multipl sklerozda pozitifdir.

**Yutkunma Testi:**

Hastanın yutkunması değerlendirilir. Servikal omurganın ön bölgesinde yer alan he matom, enfeksiyon veya tümörden oluşan yumuşak doku şişmelerinde ve osteofitler olduğunda yutkunma zorluğu gözlenir.

**Adson Testi:**

Bu test servikal kosta veya skalenus anterior medius kasının kalınlaşması sonucu, nöro vasküler yapılar bası olduğunu gösterir. Hasta ayakta durur, hekim hastanın arkasına geçer ve hastanın bir kolunu ekstansiyon, abduksiyon ve lateral rotasyona getirir ve bileğinden radyal nabzını alır. Hastaya derin nefes alıp tutmasını ve başını nabızı tutulan kolunun tarafına doğru çevirmesini söyler. Subklavian arterde sıkışma varsa, nabız azalır veya kaybolur. Bu test sensitiftir, fakat spesifik değildir.

**Kostaklavikular Test:**

Hasta oturur. Hekim hastanın yanında dururken radyal nabzı palpe eder, sonra hastanın kolunu omuzundan arkaya çeker. Radyal nabzın azalması veya kaybolması, klavikula kot arasında subklavian arterde sıkışma olduğunu, kostaklavikuler sendromun varlığını düşündürür.

**Hiperabduksiyon Testi:**

Hasta oturur. Hekim hastanın arkasına geçer ve radial nabzını palpe eder. Daha sonra hastanın kolunu 90° abduksiyondan, 180° abduksiyon ve eksternal rotasyona getirir. Nabzın azalması veya kaybı, testin pozitif olduğunu,

pektoralis minör tendonunun subklavian artere bası yaptığını gösterir. (Childs, 2008)

## TANI YÖNTEMLERİ

Görüntüleme çalışmaları, servikal omurga problemlerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Ancak görüntüleme yöntemleri anatomik farklılıkları gösterir, bu farklılıkların semptomu neden olup olmadığını bildirmez. Bu nedenle hasta, her zaman kliniğiyle birlikte değerlendirilmelidir. Değerlendirmede direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, diskografi, sintigrafi, emg, termografi, ultrasonografi ve laboratuvar yöntemlerinden yararlanılabilir

### Direkt Radyografi

Omurganın değerlendirilmesi için; antero- posterior, lateral, foraminaların daha iyi değerlendirilmesi içinse; bilateral oblik grafi istenmelidir. Travma durumunda ek olarak, fleksiyon ve ekstansiyon pozisyonlarında servikal grafi ve ağız açık odontoid grafi çekilmelidir. AP pozisyonunda; vertebranın şekli, dizilimi, disk aralığı, servikal kot varlığı, lateral kama veya osteofitler değerlendirilir. Lateral grafide; boyun eğriliği, vertebranın şekli, yer değiştirmesi, disk aralığı, vertebra kenarlarında dejenerasyon, spinal kanal çapı, yumuşak dokuda genişleme, faset subluksasyonu, anormal yumuşak doku gölgeleri, C1'in C2 üzerinde yer değiştirmesi ve instabilite araştırılır. Ağız açık veya odontoid grafide; C2'nin odontoid çıkıntısı ile C1 arasındaki ilişki görülebildiği gibi, atlantookspital ve atlantoaksiyal eklemler de görülebilir. Oblik grafiler nöral foramen ve servikal omurganın posterior elemanları hakkında bilgi verir.

### Bilgisayarlı Tomografi ve Miyelografi

Kırıktan şüphe edildiğinde, mutlaka BT incelemesi yapılmalıdır.

Miyelogramı takiben yapılan BT incelemesi (tekal saka radyoopak kontrast madde verilerek yapılır), spinal kord ve spinal kord boyutları, disk, osteofit veya foraminal darlığa bağlı sinir kökü zedelenmesini en iyi şekilde değerlendirir.

Miyelo-BT foraminal darlığın değerlendirilmesinde MR'dan üstün olmakla birlikte, MR' a göre invaziv bir yöntemdir, pahalıdır ve morbiditesi daha yüksektir.



**Diskografi:**

İleri incelemelerin yetersiz olduğu semptomatik diskleri ortaya çıkarmada, görüntüleme yöntemlerinde çok sayıda anormallik tespit edilen hastalarda semptomların seviyesinin tayininde, semptomatik diskin lidokainle tedavisinde yararlı bir yöntemdir. Bununla birlikte, invaziv olması ve rahatsızlık vermesi nedeniyle çok sık uygulanmaz. Büyük disk hernilerinde, midsagittal kanal çapının 11 mm'den az olduğu durumlarda diskografi yapılmamalıdır.

**Sintigrafi:**

Primer veya metastatik kemik lezyonlarında, kırıklarda, sakroileitte, osteomyelit ve diskitin değerlendirilmesinde kullanılır

**Single-Photon Emission Computed Tomografi (SPECT):**

Posterior yapıların ayrıntılı değerlendirilmesinde, üç fazlı kemik taraması ise refleks sempatik distrofi veya osteoporozun değerlendirilmesinde kullanılır.

**Elektrodiagnostik Değerlendirme:**

Sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi, servikal sinir kökü ve periferik sinir fonksiyonlarıyla ilgili fizyolojik bilgi verir. Akut, subakut ve kronik radiküler lezyonlar, iğne elektromiyografi (EMG) ile tespit edilebilir. Ulnar, median sinir tuzak sendromları, ile periferik nöropatilerin tanısında ve radikülopatiden ayırdedilmesinde yardımcıdır. Somatosensoryel evoke potansiyeller (SEP), periferik ve santral sinir iletiminin değerlendirilmesinde faydalıdır. Servikal miyelopatinin değerlendirilmesinde, alt ekstremitte SEP'leri, üst ekstremiteden daha hassastır. (Delisa, Gans, & Walsh, 2010)

**LABORATUVAR ÇALIŞMALARI**

Romatoid artrit, hiperparatroidi, AIDS, multipl miyelom gibi boyun ağrısı yapan spesifik hastalıkların tanı ve düzenlenmesinde klinik laboratuvar tetkikler yardımcıdır. Menenjit veya subaraknoid kanamadan şüphelenilen boyun ağrılarında serebrospinal sıvı tetkiki ile tanı konabilir.

## BOYUN AĞRISI NEDENLERİ

Biomekanik nedenler	Romatolojik nedenler:	Metabolik nedenler	Diğer lokal ve metabolik
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Servikal strain-sprain</li> <li>• Servikal spondiloz</li> <li>• Radikülopati</li> <li>• Servikal miyelopati</li> <li>• Whiplash yaralanma</li> <li>• Servikal faset sendromu</li> <li>• [Metin]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Romatoid artrit</li> <li>• Spondiloartropati</li> <li>• Diffüz idiyopatik skeletal hiperostozis</li> <li>• Fibromyalji</li> <li>• Miyofasial ağrı sendromu</li> <li>• Polimyaljia romatika</li> <li>• [Metin]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paget hastalığı</li> <li>• Osteoporoz</li> <li>• Osteomalazi</li> <li>• Gut</li> <li>• Psödoğut</li> <li>• [Metin]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kötü postür</li> <li>• Yansıyan ağrı</li> <li>• Travma</li> <li>• Distonia</li> <li>• Tortikolis</li> <li>• Torasik çıkış sendromu</li> <li>• Enfeksiyon</li> <li>• Tümör</li> </ul>

### Servikal Strain-Sprain:

En sık nedendir.Boynun kas, tendon, ligament, bursa ve eklem kapsülü gibi yumuşak dokularının zedelenmesiyle oluşan akut ağrılı durumdur. En çok motorlu taşıt kazaları neden olur. Ayrıca fiziksel strese maruz kalmak, boynu uygun olmayan posturde uzun süreli tutmak, uygun olmayan uyku alışkanlıkları ve soğuğa maruziyet diğer nedenler arasındadır.

Semptomlar zorlanma sonrası 24-48 saat içinde gelişir bir kaç gün içinde azalır. Ağrı boyuna lokalizedir. Aktif kas kontraksiyonu veya etkilenmiş dokunun pasif olarak gerilmesi ağrıyı tetikleyen başlıca faktörlerdir. Fizik muayenede paravertebral kaslarda, üst sırt ve omuz kaslarında spazm nedeni ile servikal lordoz düzleşmiştir. Boyun hareketleri ağrılı ve kısıtlıdır. Nörolojik defisit yoktur. Tedavide NSAİ ilaçlar eklem hareket kısıtlılığı düzeline kadar kullanılır. Daha sonra kas kuvvetini kazanmak için izometrik egzersizler önerilmelidir. Servikal kasların aşırı kullanımını önlemek için boyunluk kullanımı gerekebilir. Servikal strain-sprain ani akselerasyon-deselerasyon tipi yaralanma sonucu oluşursa kamçı yaralanması (whiplash) adını alır. Yaralanma boyun fleksiyonu ve ardından ani hiperekstansiyonu ile olur. Bunun sonucunda ant long ligamentte, scm ve skalen kaslarda yırtılmalar, intervertebral disklerde ayrılma veya kopma, kemik yapı ve faset eklemlerde yaralanmalar gelişebilir. Post long ligament ve lig flavumda yırtılmalar oluşmaz. Belirti ve bulguların önemine göre kamçı yaralanması 4 evrede değerlendirilir:

- Evre 0: Hastaların öyküsü ya da fizik muayene bulgusu yoktur.
- Evre 1: Ağrı, hassasiyet, tutukluk gibi yakınmaları var, ancak pozitif fizik muayene bulgusu yoktur.
- Evre 2: Boyun ağrısı ve EHA'da kısıtlılık gibi bulgular mevcuttur.
- Evre 3: Boyun ağrısı ve nörolojik defisit bulgusu mevcuttur.
- Evre 4: Boyun ağrısı ve fraktür veya dislokasyon varlığı mevcuttur. (White, Hudgins, & Alleva, 2009)

### **Servikal Spondiloz:**

Servikal spondiloz, intervertebral disk, faset ve unkovertebral eklemlerdeki dejeneratif süreç ve nörovasküler tutulum tablosu olarak tanımlanır. Servikal omurganın dejeneratif değişiklikleri ilerleyen yaşla artar. Zaman içinde disk sıvısını ve elastisitesini kaybeder, çatlaklar ortaya çıkar. Diskte kollaps olur, anulus dışarı doğru taşar. Çevresindeki ligamanlarda elastikliğini kaybeder, traksiyon spurları olur. Unkovertebral eklemlerde dejeneratif değişiklik sonucu skleroz ve osteofit gelişir.

Faset eklemlerindeki hiyalin kıkırdak genel olarak korunsa da osteoartritin çok fazla olduğu durumlarda, eburnasyon ve subartiküler kist oluşur. Spondilolitik osteofitlere ve disk herniasyonuna bağlı olarak;

- sinir kökü basısı (radikülopati),
- spinal kord basısı (miyelopati) ,
- vertebral arter basısı ve
- servikal faset sendromu gelişebilir. (Kuo & Tadi, 2021)

### **Servikal Radikülopati:**

55 yaş üstü hastalarda osteofit basısına, faset eklem ve unkovertebral eklem hipertrofinine veya 55 yaş altı hastalarda disk herniasına bağlı olarak gelişir. Servikal spondilozla bağlı sinir kökü basısı genellikle C5-C7 seviyelerinde görülür. Akut radikülopati, gençlerde herniasyon veya travmaya bağlı gelişirken, yaşlılarda asemptomatik olan osteofite bağlı foraminadaki sinir kökünün daralmasında ufak bir travmadan sonra ortaya çıkar. Kronik daralma sinsi yavaş yavaş veya akut sendromları takiben ortaya çıkar. Yakınmalar, üst ekstremitelerde sinirin segmental dağılımıyla ilgilidir. Motor ve duysal semptomlar oluşabilir. Hastalarda ağrı, eklem hareket açıklığında kısıtlanma, parestezi, hipo veya hiperparestezi, güçsüzlük görülebilir. Boyun hareketleri, öksürme, ıkmama, Valsalva ve sinir germe testleriyle artma gösterir. Kolda güç kaybı olduğunda, alt motor nöron tipinde olup, refleks kaybıyla birlikte olabilir. (Beyazova & Kutsal, 2016)

### **Servikal Myelopati:**

Servikal spondilozun en ağır komplikasyonudur ve 55 yaş üstü has-talarda edinsel spinal kord disfonksiyonunun en sık nedenidir. Servikal bölgede Sagittal kanal çapının 10 mm olduğu durumlar miyelopati, 10-13 mm olduğu durumlar premiyelopati olarak ifade edilir. 13-17 mm olduğunda miyelopati ihtimalinin az olduğu fakat semptomatik radikülopati tablosunun olabileceği düşünülür. Etkilenen seviye spinal kanalın daha dar olduğu C4-C7 bölgesidir. Genellikle semptomlar sinsi başlar. Lezyon seviyesinde alt motor nöron bulguları, lezyon seviyesi altında üst motor nöron bulguları saptanır.

Klasik fizik muayene bulguları boyun eklem hareket açıklığında kısıtlılık, lezyon seviyesinin altında derin tendon reflekslerinde artma, pozitif Babinski bulgusu, karın cildi refleksinin kaybolması, eklem pozisyon hissinde ve vibrasyon duyusunda azalma ve anormal yürüme gibi bulguları içerir. Servikal spondilolitik miyelopati hastalarının %15-30'una lumbal spinal stenoz eşlik etmektedir. Bu durumun alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde artış gibi üst motor nöron bulgularını perdeleyebileceği akılda tutulmalıdır.

Servikal spondilolitik miyelopatili hastaların en sık semptomları belirginleşen üst ekstremitte kuvvetsizliğidir. En erken ve en şiddetli etkilenen adale el intrensekleri ve triseps adalesidir. Kronik semptomlu hastalarda el intrensek adalelerinde atrofi görülebilir. Üst ekstremitelerde duyu azalması sıktır ve primer olarak parmak ve eli tutar. Duyu azalması radiküler tipte değildir ve genellikle iki taraflıdır. Yürüme bozukluğu genellikle üst ekstremitte semptomlarıyla beraber veya kısa bir süre sonra başlar. Kuvvetsizlikten ziyade spastisite ön plandadır. Mesane sfinkter belirtilerine daha sık rastlanırken daha nadir olarak anal sfinkter bozukluklarına rastlanabilir. Parmak kaçma testi el parmakları ekstansiyonda ve addüksiyonda tutuluyorken dördüncü veya beşinci parmağın fleksiyon ve abdüksiyona kaçmasıdır ve bu hastalarda değerlendirilebilecek testlerden bir tanesidir. Diğer basit bir test de hastaların 10 sn de ellerini açıp kapama sayısıdır ve sayınının 20'den az olması pozitifdir. Servikal bölgenin ani fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde boyun ve kollara yayılan elektrik-lenme hissi, L'Hermitte bulgusu multipl sklerozdaki gibi bulunabilir. (Beyazova & Kutsal, 2016)

### **Servikal Faset Sendromu:**

Servikal faset eklemler, travma veya dejenerasyon nedeni ile ağrı kaynağı olabilir. Ağrı enseye lokalize, oksiputa, omuzlara, sırtta yayılabilen, tek veya çift taraflı boyun hareketleri ile artan karakterizedir. Hastanın öyküsünde ani olarak fleksiyon-ekstansiyon tipinde bir travma veya boyunda tekrarlayan

ekstansiyon hareketini gerektiren mesleki zorlanma vardır. Fizik muayenede servikal omurganın ekstansiyon ve rotasyonu ağrılıdır. Orta hattın 2-4 cm laterali palpasyonla ağrılıdır. Direkt grafi, BT ve MRI faset eklemlerdeki dejenerasyonu, kırık veya instabiliteyi göstermede yardımcıdır. (Eerd, ve diğerleri, 2010)

### **Miyofasiyal Ağrı Sendromu:**

Bölgesel ağrı ve palpasyonla yansıyan ağrıya (supraskapular bölge ağrıları boyun üst kısmı, parietookspital ve periorbital bölgeye yayılır) neden olan kaslardaki gergin bantlar ve tetik noktalar bu hastalığın karakteristik özelliğidir. Fizyopatolojik değişiklikler olarak tetikleyici faktörlerin motor son noktalarda aşırı salınımı, sürekli kas lifi kontraksiyonu ve lokal iskemiye neden oldukları gösterilmiştir. Tetik nokta ve etrafında ekstrasellüler alanda bradikinin ve PG 'lerin açığa çıkması bu bölgenin hassasiyet artışını açıklamaktadır. Palpasyon temel tanısal yöntemdir. Gergin band ve tetik noktalar palpe edilir. Lokal seyirme yanıtı görülebilir. Tutulum olan kasta ağrıya bağlı güçsüzlük gözlenir. Nörolojik muayene normaldir. (Touma, May, & Isaacson, 2021)

**Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperostozis (DISH, Forestier Hastalığı, Spondilitis Ossifikans Ligamentosa):**

50 yaş üzerinde ve erkeklerde daha sıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmiyor. Florozis, A hipervitaminoz, ankilozan spondilit, psöriazis, Reiter, tip 2 DM ve obezite ile birlikte bulunabilir. DM ve HT ile birlikteliği sıktır.

DISH radyografik olarak, disk aralığında daralma, ankiloz olmadan torasik, lomber ve servikal omurganın ön ve yan spinal segmentlerini tutan kronik bir hastalıktır. Ligament, tendon ve fasyada ossifikasyon ile karakterizedir. Lezyon entezisle başlar ve ligamanlar boyunca akıcı osteofitlerle ilerler. Vertebralar arasında köprüleşme olmakla birlikte, diskler sağlamdır. Benzer kemikleşmeler, pelvis ve iskeletin diğer bölümlerindeki entezislerde de oluşur. Omurgada %97 torakal, %90' lomber, %78 servikal vertebralarda ve %70 oranında ise her üç segmentte tutulum olmaktadır. En çok tutulan ligament anterior longitudinal ligamenttir. DISH'de en sık bulgular omurgada ağrı, sertlik, hareket kısıtlılığı, özofagus kompresyonuna bağlı disfajidir.

Tanı direk grafideki şu özellikler gözönüne alınarak konur:

– En az 4 komşu vertebra gövdesinin antero-lateral yüzü boyunca 'akıcı kemikleşme'nin olması,

– Vakum fenomeni veya vertebra korpusu marjinal sklerozunun bulunmaması,

– Apofizer eklem ankilozu, sakroiliak eklem erozyonu, skleroz ve füzyonunun yokluğu,

– Anormal kalsifikasyon ile alttaki vertebra gövdesi arasında radyolüsensin olmaması,

– Düzensiz yeni kemik oluşumu, ligaman kalsifikasyonunun bulunması.

DISH'li hastalarda nörolojik semptomlar %4 oranında görülür ve çoğunlukla parestezi şeklindedir, motor bozukluklarda görülebilir. Ayrıca DISH'e bağlı spinal kord veya sinir kökü kompresyonu, torasik çıkış sendromu, Horner sendromu, rekürren laringeal sinir felci ve vertebrobaziler yetmezlik görülebilir. ( Nascimento, ve diğerleri, 2014)

### **Torasik Outlet Sendromu (TOS):**

Subklavian arter, ven ve brakial pleksusun süperior toraks çıkışında kompresyona uğramasıyla ortaya çıkan semptomlar topluluğudur. Üç farklı tipi vardır: nörojenik (%90-95), vasküler (%5-10) ve mixt (%20). Bedensel aktivitenin fazla olduğu genç yaş grubunda 3. dekatta daha sık izlenir. Kadın /erkek oranı 9/1'dir.

Semptomlar:

– Üst ekstremitte aktivitelerinde, kolun baş üstünde ve abdüksiyonda olduğu durumlarda daha belirgindir.

– Olguların yaklaşık % 75'inde sinir basısı tek başına ya da damar basısı ile birlikte görülmektedir.

– Ağrılı parestezi, elde motor zayıflık, ilerlemiş olgularda denervasyona bağlı periferik kaslarda atrofi, tek taraflı oksipitofrontal baş ağrısı, anterior göğüs ağrısıdır.

– Ağrı en sık görülen nörojenik semptomdur. Ağrının başlangıcı sinsi olup genellikle boyun, omuz, kol ve eli tutar

– **Üst pleksus basısı (C5-7):** Ağrı aynı taraf supraklavikular bölge ve paraskapular alanda belirgindir.

– Radial sinirin uzanımına uygun olarak kol ve önkolun dış yarısında yayılır ve ilk üç parmakta sonlanır.

– İlk 3 parmak, ön kolun ekstansör kasları, triceps ve deltoid kaslarda güçsüzlük görülür.

– **Alt pleksus basısı (C8-T1):**

– Göğüs ön duvarında ve skapula üzerinde lokalizedir. Ekstremitenin iç yarısında ve elin hipotenar kısmında hissedilmektedir.

– 4. ve 5. parmaklar, dirsek ve bileğin fleksör kaslarında güçsüzlük gelişir. ¼ oranında hem üst hem de alt pleksus tutulmuş olabilir.

Elde (Gilliatt -Sumner hand) abduktör pollicis brevis kas atrofinin gelişebilir, daha az oranda interosseöz ve hipotenar kaslar etkilenir. Parestezi genellikle elin ve önkolun ulnar sinir alanındadır

### Psödoanjina:

C8-T1in superfisial liflerinin basısına bağlı bazı hastalarda, göğüs ön duvarı ve paraskapular bölgede atipik ve anjina pektoris benzeyen ağrı görülür.

Vasküler Semptomlar:Tek başına subklavian arter basısı olguların yaklaşık % 10'unda görülmesine karşın, subklavian ven basısı % 2 sıklıkla görülmektedir. Arter basısına bağlı genellikle tek taraflı Reynaud Fenomeni'ye ait semptomlar görülür;

- Elde soğuma ve solukluk
- Ağrı (claducatio intermitans); Üst ekstremitenin tekrarlayan hareketleri sonunda ortaya çıkar ve dinlenme ile hafifler,
- Renk değişikliği,
- Fonksiyon bozukluğu ve trofik bozukluklar,
- Parmak ucu iskemisi ve gangren
- Kollarda incelme ve kuvvet kaybı.

Uzun süre tedavisiz kalan hastalarda basının hemen distalinde gelişen poststenotik dilatasyon bölgesinde oluşan trombüslerin periferik atılması ile akut tıkayıcı periferik arter hastalıkları sık görülmektedir.Venöz basıya bağlı semptomlar;, Ödem, Venöz göllenme, Renk değişikliği (morarma), Dolgunluk artışı, kollateral dolaşım,

Paget-Schroetter Sendromu; Basıya neden olan yapılar varlığında kolun çok sık ve tekrarlayıcı kullandırılması sonucu gelişir. Tipik olarak profesyonel atletlerde, linotip çalıştırıcılarında, boyacı ve güzellik uzmanlarında görülür. Torasik çıkıştaki kompresyona sekonder aksiller veya subklavian venin tromboze olmasıdır. Tromboz kolun akut şişliğine neden olur. Derinin ödem nedeni ile incilmesi ve nemlilik artışı sendromun önemli bulgularıdır.

**Tanı:**TOS'da tanıda en önemli aşama sendromdan şüphelenilmesidir. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra çeşitli provakatif testler yapılır.

- Adson testi
- Hiperabduksiyon testi
- Abduksiyon eksternal rotasyon (Roos Testi)
- Kostaklavikular Test (Halsted Testi) – Askeri pozisyon
- Basıncı Provakasyon testi

Radyolojik tetkikler; Göğüs ve servikal grafiler, servikal MR,  boyutlu BT, MR Anjiyografi, dopler, arteriografi ve venografi,

Sinir İletim Hızı ve Elektromiyografi (EMG); Sinir ileti hızı Krusen-Caldwell tekniği ile belirlenir. Ulnar sinir iletim hızının torasik çıkışta normal değeri 72 m/s ve üzeridir. 70 m/s'nin altındaki değerler basıyı gösterir. (Kaplan & Kanwal , 2021)



## Referanslar

- Beyazova, M., & Kutsal, Y. G. (2016). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Delisa, J. A., Gans, B. M., & Walsh, N. E. (2010). *Physical Medicine And Rehabilitation*
- Taner, D. (1996). *Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi*. Ankara: Hyb Yayıncılık.
- Eerd, M. v., Patijn, J., Lataster, A., Rosenquist, R. W., Kleef, M. v., Mekhail, N., & Zundert, J. V. (2010). Cervical Facet Pain. *Pain Practice*.
- Childs, J. D. (2008). Neck pain: Clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association . *The Journal of Orthopaedic Sports Physical Therapy*, 38(9).
- Kaplan, J., & Kanwal , A. (2021). *Thoracic Outlet Syndrome*. StatPearls Publishing.
- Kuo, D. T., & Tadi, P. (2021). *Cervical Spondylosis*. StatPearls Publishing.
- Nascimento, F. A., Gatto, L. A., Lages, R. O., Neto, H. M., Junior, Z. D., & Koppe, G. L. (2014). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A review. *Surgical Neurology International*.
- Touma, J., May, T., & Isaacson, A. C. (2021). *Cervical Myofascial Pain*. StatPearls Publishing.
- White, K., Hudgins, T. H., & Alleva, J. T. (2009). Cervical sprain/strain definition. *Disease-a-month*.



# GERGİN OMURİLİK SENDROMU

*Dr. Fikret Başkan<sup>1</sup>*

"Tethered kord sendromu" (TCS) terimi, omurilikte anormal şekilde artan gerilime dayandırılabilen motor ve duyuşal nöron disfonksiyonunun semptom ve belirtilerinin hepsini ifade eder. Klasik olarak bu, düşük bir konus medullaris ile ilişkili bir fenomen olarak tanımlanmıştır (1). Nörolojik, kas-iskelet sistemi, ürolojik veya gastrointestinal anormalliklere yol açabilir (2). Düşük bir konus medullaris ile birlikte 2 mm veya daha kalın çapta ölçülmüş bir filum terminale vardır (3).

En yaygın olarak TCS, spinal disrafizm ile ilgilidir. Belirti ve semptomlar, konus medullaris'in anatomik olarak L2 omurundan daha düşük veya L1-2 disk boşluğunun altında olduğu radyolojik tanımla ilişkilidir (2, 3). Yakın zamanda, terim, servikal veya torasik kordda gerginlik olan hastaları ve normal düzeyde bir konusa rağmen alt kordda artan gerginliği olan hastaları da içerecek şekilde genişletildi (1,2).

Yakın zamanda, konus medullarisi görüntüleme normal bir pozisyonunda olduğu, ancak TCS ile uyumlu belirti ve semptomlarla prezente olan TCS hastası tanımlamaları olmuştur. Konus pozisyonu normal olan ancak TCS'li hastaların çoğunda, kutanöz stigma, vertebral anormallikler, intradural lipom ve muayene sırasında nörolojik anormallikler gibi ilişkili bulgular olduğu bildirilmektedir. Bu hasta popülasyonunda, ağrı ve bağırsak veya mesane inkontinansı semptomlarının, cerrahiye yanıt verdiği görülmüştür (2).

TCS, çok çeşitli spinal disrafizm, travma, enfeksiyon ve neoplazm dahil olmak üzere bir dizi bozuklukla ilişkilendirilmiştir (1,3).

## Tarihçe

1910'da Fuchs, miyelomeningosel hastalarında spinal fleksiyon sırasında görülen inkontinansın, distal omurilikteki artan gerilimden kaynaklandığını varsaydı (4).

---

<sup>1</sup> Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Orcid No: 0000-0003-2665-371X, drfikretbaskan@gmail.com

Otuz yıl sonra Lichtenstein, gergin lezyonlara ikincil olarak kordun disfonksiyonu kavramını daha da ileri götürdü (5). 1953'te Garceau, omurilik semptomatolojisinden gergin filumdan gelen gerilimin sorumlu olduğu hipotezini belirleyen "filum terminale sendromunu" tanımladı (6). Hoffman ve diğerleri ilk önemli cerrahi seriyi 1976'da bildirdiler. Kalınlaşmış, sıkı filum kesildikten sonra nörolojik iyileşme gösteren uzatılmış omurilikleri olan 31 hastayı gözden geçirdiler (7). Tümörleri ve diğer spinal disrafizm formlarını dışlayan bu hasta serisini tanımlarken, "tethered kord sendromu" terimi ortaya çıktı. Bu terim şimdi, gerginliğin neden olduğu tüm kord disfonksiyonunu kapsamak için yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

### Embriyoloji

Sinir embriyolojisi bilgisi TCS'yi anlamak için çok önemlidir çünkü genellikle sinir sisteminin anormal gelişiminin bir sonucu olan çeşitli bozukluklarla ilişkilidir (Şekil 1)(1).

Spinal kordun embriyolojik gelişiminde 3 major evre vardır. Notokordal gelişimin ilk haftalarında primer nörolasyon gerçekleşir. Notokord dorsal yüzünde oluşmaya başlayan nöral tüpün gelişiminde, 28.-30. günlerde katlanan nöral kenarların birbirine değmesi sonucu hücresel füzyon ile nöral tüp kapanmaya başlar. (şekil 1). Nöral tüpün kapanmaya kranyal uçtan başlayarak kaudale doğru ilerler (1-3). Nöral tüpün tamamen kapanması ile primer nörolasyon bitmiş olur. Bu aşamadan sonra cilt ektodermi nöral ektodermden ayrılır. Nöral tüpün kaudal kuyruğundan sekonder nörolasyon oluşmaya başlar. Kuyruk tomurcuğu üzerinde kanalizasyon oluştuğundan sonra son safha olan regresyon gerçekleşir. Postovulatar 41. günden itibaren önemli bir biyolojik fenomen olan dediferansiyasyon başlar. Kuyruk tomurcuğu içerisinde gerçekleşen programlanmış hücre ölümü ile ileride filum terminale olacak yapı ortaya çıkmaya başlar. Bu dönemde nöral dokunun üzeri cilt ile tamamen kapanmıştır (2). Gebelik dönemi devam ederken, kaudal omurilik geriye dönük farklılaşmaya uğrar, bu da filum terminale, cauda equina ve vertebral cisimlerle ilgili olarak konusun yükselmesi ile sonuçlanır. Ventrikül terminalisin kaudalindeki nöral doku filum terminaleyi oluşturmak için geriler. Eşzamanlı olarak, vertebral kolon korda orantısız bir oranda büyür, bu da konusun yükselmesine ve filumun uzamasına neden olur. Farklı büyümeye uyum sağlamak için cauda equina daha uzun büyüyen sinir köklerini meydana getirir. Gerileme süreci doğum sonrası döneme kadar devam eder ve konus yaklaşık 3 aylıkken yetişkin L1-2 düzeyine ulaşır (1-3).

Hatta bazen bir spinal kordun L2-3 düzeyinde ve daha üstünde olması normal aralık içerisinde değerlendirilebilir. Bütün bu embriyolojik gelişim evrelerindeki aksama konjenital (primer) TCS'a neden olur. Doğum sonrası omurluğun gerginliğini artıran durumlar ise kazanılmış nedenlerdir (sekonder TCS) (3).

### **Patofizyoloji**

Spinal kordun gerilmesi TCS'daki asıl önemli problemdir. Ancak asıl tartışılan konu spinal kordun uzun dönemde etkilenmesidir. Spinal kordun mekanik olarak gerilmesine yanıt olarak iskemik değişiklikler gerçekleşebildiği bildirilmektedir. Bir çalışma ile gergin spinal kord içinde mitokondrial oksidatif metabolizmadaki azalma gösterilmiştir (1,3,8). Özellikle lokal hipoksinin TCS'lu hastalarda semptomların patogenezisindeki katkısı gösterilmiştir. Bundan sonra gelişen nörolojik defisitler de direkt bu fizyopatolojik değişikliklerle ilgili bulunmuştur (3,8). Böylece motor ve sensoryal disfonksiyondan çok daha erken irreversible mesane fonksiyonlarında değişiklikler ve inkontinans oluşabileceği bildirilmektedir. (3,9,10).Nörofizyolojik değişiklikler yanında mekanik gerilmenin tesirini azaltmaya çalışan spinal omurgada koronal ve sagittal planda bazı değişiklikler oluşabilir. Skolyoz veya abartılı lumbosakral lordoz gibi deformitelerin bu şekilde geliştiği bildirilmektedir (3,9).

### **TCS Yaygın Nedenleri**

Açık spinal disrafizmi (spina bifida aperta), nörolasyonun başarısızlığı sonucu oluşur (1). Erken evreyi etkileyen etkenler kranyal, daha geç evreyi etkileyenler kaudal tarafta nörolasyon kusuruna neden olmaktadır (3,10). Dura ve arka vertebral ark kaynaşmaz. Normal üstteki yağ ve deri katmanları, zona epiteliyom adı verilen modifiye araknoid ve epitelden oluşan araya giren bir katman aracılığıyla lateral deri ile devamlılık içinde olan orta hatta nöral dokunun açığa çıkmasına neden olarak başarısız olur. Tüp kapanmasındaki bu başarısızlık, geriye dönük farklılaşma sürecinden önce meydana geldiğinden, terminal spinal kord çevreleyen omurlara göre nispeten düşük kalır (1).

### **Spinal meningeseller**

Nörolasyon tamamlandığında spinal kordun kapanıp omurilik sıvısı ve araknoidin açık bir dura defekti ve üzerini örten dokular yoluyla fitiklaşması ile ortaya çıkar (1).

### Miyelomeningosel (MMC)

Miyelomeningosel, spinal kordun kaynaşmaması ve açık defekt yoluyla üstte uzanan omurilik sıvısı ve araknoid ile nöral plağın (kapanmamış kaudal spinal kord) açığa çıkmasına neden olan daha erken bir hatadan kaynaklanır (1).

MMC'li tüm hastalar gergin bir kordla doğar ve doğumda veya kısa bir süre sonra bir onarım ve kapatma işlemine tabi tutulur. TCS, MMC'li hastaların % 2.8-32 kadarında, vertebral kolon büyüdükçe ve uzadıkça yeniden bağlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar(1,11). Belirtiler genellikle ağrı, halsizlik, ayak deformitesi, skolyoz ve bağırsak ve / veya mesane disfonksiyonundan oluşur. Yeniden bağlanma sırasındaki hasta yaşı, genellikle hızlı büyüme aşamalarında, yaklaşık olarak 5 ila 9 yaş arasındadır. Cerrahinin zamanlaması için kanıt henüz mevcut değil, ancak yapılan bir çalışmada belirtiler, görüntüleme çalışmaları, ürodinamikler ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller tutarlı olduğunda tethered kordun serbest bırakılmasının dikkate alınması gerektiğini bildirilmiştir. TCS ile en iyi sonuç için hastalar semptomların başlangıcından itibaren 5 yıl içinde tedavi edilmelidir ve yeniden bağlanmayı değerlendirmek için düzenli takip muayeneleri önerilir. Çoğu merkez MMC'li çocukları, ürodinamik çalışmaları, kas gücü ve nörolojik fonksiyonu, ağrı ve herhangi bir ortopedik sorunu değerlendiren multidisipliner ekiplerle düzenli olarak takip etmektedir. Tek başına görüntüleme TCS'yi değerlendirmenin güvenilir bir yolu değildir, çünkü MMC'li hastaların çoğunluğu MR görüntüleme düşük bir konusa sahip olacaktır, ancak ilgili semptomlar olmayacaktır. Bu nedenle hastalar semptomların kanıtı için izlenmelidir. Büyüme tamamlandıktan sonra, daha az hastada TCS geliştirmeye devam etme olasılığı vardır (2).

### Myeloschisis

Süreçteki daha erken bir başarısızlıktan kaynaklanır ve üstünde herhangi bir membran olmaksızın açığa çıkan kaynaşmamış nöral doku ile sonuçlanır (hayatla nadiren bağdaşan bir durum) (1).

Kapalı spinal disrafizme (spinal bifida occulta), santral sinir sistemi gelişimi sırasında ortaya çıkan nöral elementler olmadan spina bifida ile sonuçlanan sayısız anormal süreçten kaynaklanır. Ana alt tipler tablo 1'de listelenmiştir. Alt tiplerden sadece nöroenterik kistler tipik olarak TCS ile ilişkili değildir (1).

Kapalı spinal disrafizmin gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak insidans MR görüntülemenin ortaya çıkışından bu yana artmaktadır. Gizli spinal disrafizm sıklıkla hipertrikoz, kapiller hemanjiyom, dermal sinüs yolu,

deri altı lipom veya asimetrik gluteal yarık gibi kutanöz belirtilerle keşfedilir. Diğer belirtiler arasında bacak uzunluğu farklılığı, ayak asimetrisi / deformitesi, skolyoz, nörojen mesane, sık idrar yolu enfeksiyonları, üst ve alt motor nöron bulguları, asimetrik güçsüzlük, yürüme güçlüğü, spastisite ve sırt ağrısı, bacak ağrısı sayılabilir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilirliği ve teknikler geliştikçe, kapalı spinal disrafizm artık diğer şikayetlerin nedenleri araştırılırken tesadüfen keşfedilmektedir (2).

### **Lipomiyelomeningosel**

Kapalı spinal disrafizmin en yaygın şeklidir ve genellikle lomber veya sakral bölgede bulunan ve intradural lipomatöz bir kitleye yapışık subkutan bir lipomdan oluşur (Şekil 2). Kutanoz belirtiler siktir ve tanı anında nörolojik defisitler nadir değildir, başvuru sırasında % 48'i normaldir. En yaygın bulgu subkutan kitle olup, bunu deri gamzeleri, hemanjiyom, saç yamaları, depigmente bölgeler takip eder. Progresif nörolojik bozulma çok yaygındır ve bir çalışmada, 6 aydan küçükken başvuran hastaların % 62.5'i asemptomatik iken, 6 aydan büyük başvuranların % 29 nun asemptomatik olduğu görülmüştür. Koyanağı ve arkadaşları 5 yaşından sonra hiçbir çocuğun asemptomatik olmadığını bildirmiştir. Asemptomatik prezentasyon nadir olmamakla birlikte, lipomiyelomeningoselde ilk olarak genellikle 2 yaşla beraber mesane disfonksiyonu ile semptom progresyonu görülürken ardından gençlik yılları boyunca motor / duyuşsal semptomları bunu takip eder (2).

### **Epidemiyoloji**

TCS'unun insidansı 100.000 doğumda 5-25 arasında değişmektedir. Her yaşta ve cinste görülmesine karşı daha çok çocuklarda ve kadınlarda tespit edilir. Kadın-erkek oranı 2:1'dir(12)

### **Klinik bulgular**

TCS'nin klinik görünümü genişdir ve altta yatan nedenin yanı sıra başvuru sırasındaki yaşa göre değişir. Fizik muayene, TCS tanısının belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Sırt omurgası, spina bifida'nın kutanoz belirtileri ve skolyotik bir deformitenin varlığı açısından incelenmelidir. Spina bifida ile ilişkili kutanoz stigmatanın varlığı, yenidoğan ve bebekte gergin bir lezyonun tek kanıtı olabilir. Bulgular nevüsler, lipomlar, kıl kümeleri, hemanjiyomlar ve dermal sinüsleri içerebilir (2). Bu bulgular nörolojik kayıplar gelişmeden önce, erken tanının konulmasında önemli ipuçları sağlar. Bu nedenle özellikle çocuk hastalarda cilt bulgusu saptandığında MRG istenmelidir (13).

Alt ekstremiteler ortopedik deformiteler açısından değerlendirilmelidir. Yürüyüş değerlendirmesi son derece önemlidir ve ortopedik deformitelerden (skolyoz veya ayak deformiteleri) veya spastisiteden etkilenebilir. Derin tendon refleksleri ve kas tonusu değişkendir. 1 yaşından küçük hastalarda sfinkter bozukluklarını fark etmek zor olabilir, ancak alt ekstremitte deformiteleri veya anorektal malformasyonlar ilişkili gergin kord için şüpheyi artırmalıdır. Yeni yürümeye başlayan çocuklarda klinik sunum genellikle hem motor hem de duysal disfonksiyon ile ilişkilidir. Ek olarak, motor fonksiyonda veya mesane kontrolünde bir gerileme veya gelişimsel dönüm noktalarına ulaşmada bir aksama, yürüme güçlükleri, duysal eksiklikler, skolyoz gelişimi veya ilerlemesi, ayak deformiteleri gibi önemli ipuçları verebilir. Sırt ve alt ekstremitte ağrısı bu yaş grubunda başlangıç şikayeti olabilir. Geç çocukluk ve ergenlik yıllarında lumbosakral bölge, perine ve bacaklarda dermatoma uymayan ağrı en sık görülen semptomdur. Skolyotik bir deformitenin ilerlemesi genellikle ağrı şikayetlerine önemli ölçüde katkıda bulunur. Sfinkter disfonksiyonu ve inkontinans da baskın bir semptom olabilir. (1,2,3,12,13)

TCS'li veya tanı konulan hastaların fizik muayenesi bu durumdaki kalıcı bulgulara odaklanmalıdır. Sırt omurgası orta hat kutanöz stigma (şekil 3) ve skolyoz kanıtı açısından incelenmelidir. Benzer şekilde, alt ekstremitte ortopedik deformiteler, bacak uzunluğu farklılıkları ve kas asimetrisi açısından kontrol edilmelidir. Nörolojik muayene, yürüyüşün yanı sıra motor ve duysal fonksiyona odaklanmalıdır. Kasların ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir. Küçük çocuklarda ve bebeklerde, basit gözlem, eksiklikleri tespit edebilir. Duyusal değerlendirme iğne batması, hafif dokunma ve propriyosepsiyonu içermelidir. Atlama lezyonları yaygındır; bu nedenle dermatomların kapsamlı bir değerlendirmesi gereklidir. Derin tendon refleksleri ve tonusu değişken olma eğilimindedir; nörolojik disfonksiyon ilerlediğinde spastisite, klonus ve Babinski bulgusu mevcut olabilir. (1)

## Ürodinami

Ürodinamik test, hem tanısal amaçlar için hem de gelecekteki değerlendirmeler için objektif bir kriter olarak yararlı bir yardımcı olabilir. En yaygın ürodinamik bulgu detrusör hiperrefleksidir. Diğer yaygın bulgular arasında azalmış mesane uyumu, eksternal detrusor-sfinkter disinerjisi, azalmış his ve hipokontraktıl detrusör fonksiyonu bulunmaktadır. Tüm TCS hastalarında resmi ürodinamik test önerilir. İdrar yolu semptomları olmayan hastalarda, renal komplikasyonları önlemek için tedaviyi hak eden hafif bir disfonksiyon saptanabilir. Ürodinamik test, hem konservatif olarak tedavi edilen bir hastada kötü-



leşmenin bir göstergesi olarak hem de postoperatif hastada fonksiyonun iyileşmesini veya stabilizasyonunu göstermek için kullanılan, nörolojik fonksiyonun objektif bir ölçüsü olarak faydalıdır. (1,2,3,12)

Asemptomatik TCS'u tespit edilen olgulara yapılacak ürodinamik test sonucunda, normal üriner sistem fonksiyonları tespit edilmişse konservatif kalınıp, olgu takip altına alınmalıdır. Bu olgularda kontrol ürodinami testi 6 ve 12 ay sonra yinelenmelidir. TCS cerrahi tedavisinin diğer amacı asemptomatik olgularda semptomların ortaya çıkmasına ve şikayetleri olan hastalarda ise mevcut nörolojik bulguların ilerlemesine engel olmaktır. Uygulanan cerrahi zaman zaman profikatik amaçlı da olsa düzelme bildirilmektedir. Hastaların büyük bir kısmında ise semptomların ilerlemesi durdurulabilmektedir. (3)

### Tanı Metodları

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), TCS'nin değerlendirilmesi için tercih edilen radyografik yöntemdir. MRG, konus seviyesini gösterir, sıklıkla bağlanmanın nedenini görselleştirir ve potansiyel cerrahi planlama için detay sağlar. Meningoseller, MMC'ler, split kord malformasyonları ve dermal ve lipomatöz tümörler dahil TCS ile ilişkili yaygın lezyonların tümü MRG de kolayca gösterilir. Spina bifida veya tümör yokluğunda, MRG öncelikli olarak konus düzeyini ve filum terminalinin yapısını belirlemek için kullanılır. Çok fazla değişkenlik olmasına rağmen, L2'de veya üzerinde konumlandırılmış bir konusun normal seviyede olduğu düşünülmektedir. Bu bulgunun tartışmalı olmasına rağmen yine de filum terminalinin kalınlığının 2 mm'den büyük olması çocuklarda anormal kabul edilir. Ek olarak, yüzüstü pozisyonda omuriliğin hareketine dair kanıtları göstermek için sırtüstü ve yüzüstü MRG yapılabilir. Hareket eksikliği TCS'yi düşündürür (1,2). Ya da MRG'de tamamen normal görünümlü ve olması gereken seviyede bir konusla karşılaşılabilir. Bu durumda hastanın yakınmalarını araştırmak ve nörolojik durumunu değerlendirmek için ek yardımcı tetkikler yapılmalıdır. SSEP gibi elektrofizyolojik testlere ve mesane fonksiyonlarının araştırılması için ürodinami gibi çalışmalar mutlaka yapılmalıdır. SSEP'de ileti yavaşlaması veya ileti bloğu varlığı belirlenirse TCS'den şüphe edilmelidir (3).

Düz filmler veya BT ile kemik görüntüleme skolyozun değerlendirilmesine yardımcı olur (1,3). Özellikle hiç belirti vermeden ergenlik döneminde skolyoz oluşmaya başlayan hastalarda TCS'den şüphe etmek gereklidir. Hatta literatürde hafif skolyozu olup bu dönemde fark edilerek, filumun serbetleştirilmesi ile skolyoz açısı büyümeyen olgular bildirilmiştir. Hatta bir kısmında skolyoz müdahalesine gerek kalmadığı bildirilmektedir. Bu hastaların

büyük bir skolyoz cerrahisinden korunmaları açısından filumun serbestleştirilmesi skolyoz cerrahisine göre minimal invaziv bir cerrahi yaklaşımdır. (3)

## Tedavi

### Konservatif/ Nonoperatif Tedavi

TCS'nin konservatif yönetimi, semptomların yönetimi ile sınırlıdır. Fizik tedavi, kas gevşetici maddeler ve analjeziklerden oluşur. (1)

### Operatif Tedavi

TCS'de tedavinin amacı, omuriliğin kranial yöndeki hareketini engelleyerek gerilmeye yol açan patolojinin ortadan kaldırılması ve sağlıklı nöral yapılara zarar verilmemesidir. TCS'nin cerrahi tekniğinde temel prensip omuriliği geren veya çocuğun boyu uzadıkça gelecek olan tüm bağlantıları omurilik ve köklere zarar vermeden ortadan kaldırmaktır. TCS'de nörolojik bulguların ilerleyici olduğu ve özellikle nörojenik mesanenin ortaya çıktıktan sonra nadiren düzeldiği gözönüne alınarak cerrahi tedavi kararı mümkün olduğu kadar erken alınmalı ve nörolojik bulguların ortaya çıkması beklenmemelidir. (3)

Cerrahi tedavi yöntemi mevcut patolojinin niteliğine göre değişiklikler gösterir. Tek bozukluk kalınlaşmış ve kısalmış filum ise, bu durumda sınırlı laminektomi ve saptandığında filumun kesilmesi yeterli olabilir. Bir lipom olduğunda nöral dokulardan kolayca ayrılıyorsa, beraberinde filumunda serbestleştirilmesi ile birlikte çıkarılabilir. Ameliyatta filum yüzeyinde karakteristik düzgün olmayan damarların olması ile ayırt edilebilir.(1,3,5) Ancak en kesin ayırım ameliyat sırasında yapılacak elektriksel stimülasyon kaydı ile yapılabilir. Son yıllarda nöromonitörizasyon yöntemlerinin gelişmesi özellikle TCS cerrahisinde daha sık kullanılmalarını sağlamıştır. Ameliyat esnasında kanama kontrolü yeniden yapışmayı önlemek için çok önemlidir. Filum terminalenin mümkün olduğunca distalden kesilmesi ve diğer yapışıklıklar giderilirken, uyarıcı ile sağlam sinir liflerinin uyarılarak bulunması ve korunması ameliyat sonrası ortaya çıkabilecek olan ek nörolojik defisitlerin önlenmesi için önemlidir. Kauda equina liflerinin motor ve sensoryel fonksiyonlarını korumak için, intraoperatif monitorizasyon teknik olarak mümkünse uygulanmalıdır. (1,3,12,14)

“Filum terminale” bu cerrahideki en önemli hedeftir. Sadece distal kısmı ortaya çıkarılmalıdır. Cerrahi sırasında hatırlanması gereken bazı özellikleri vardır. Yağlı bir görünümü vardır, hafif sarımtıraktır. Düzdür ve konusun tam orta ucuna yapıştığından tam orta hatta yerleşmiştir ve üzerinde damarlar vardır. Ve bu damarlar çok düz seyretmez. Filum ile yakın sinir kökleri aşağı doğru

seyahat ettiği için, elimizde nöromonitör dahi olsa, filumu kesmeden önce bütün bu özelliklerini görmek çok önemlidir.(1,3,12)

## **Cerrahi Sonuç**

### **Ağrı Tedavisi**

TCS'li hastaların yaşadığı tüm semptomlardan, ameliyatla iyileştirilmesi en muhtemel olanı ağrıdır. Çocuklarda, bazı seriler ağrının giderilmesi için % 100 başarı oranları bildirmiştir (1)

### **Nörolojik Fonksiyon**

Gevşetme (untethering) cerrahisi ile nörolojik gerilemenin stabilizasyonu oldukça iyi başarılmıştır. Hem pediatrik hem de yetişkin cerrahi serilerinde, nörolojik fonksiyonda stabilizasyon veya iyileşmenin hastaların kabaca % 80-90'ında sağlandığı bildirilmektedir. % 25-80 aralığında, çoğu büyük seride motor fonksiyonda önemli iyileşme elde edilir. Pediatrik ve yetişkin seriler arasında motor gelişim oranlarında bir fark yok gibi görünmektedir. Semptom gelişiminden sonra erken müdahale, nörolojik fonksiyonda çok daha büyük bir iyileşme ile sonuçlanır ve birçok hasta tam iyileşme sağlar(1). Genel olarak, bağırsak veya mesane semptomlarında stabilizasyon ve iyileşme, diğer nörolojik fonksiyonlarla benzer bir oranda başarılabilir gibi görünmektedir. Untethering ile bağırsak ve mesane işlevlerindeki iyileşme oranları % 16 ile % 67 arasında değişmektedir (1).

### **Skolyoz**

Untethering'in skolyoz üzerindeki etkisine ilişkin literatürün çoğu miyelomeningosel hastaları ile ilgilidir. Nörolojik fonksiyonda olduğu gibi, hastaların büyük bir kısmı skolyoz ilerlemesinde stabilizasyon veya untethering ile iyileşme elde eder, uzun vadeli stabilizasyon / iyileşme oranları % 43-63'tür. Skolyozu 40 ° 'den büyük veya torasik düzeyde miyelomeningoselleri olan neredeyse tüm hastalar, untethering ile stabilize olamazlar ve sonuçta füzyona ihtiyaç duyarlar (1).

### **Spastisite**

Cerrahi serilerin çoğu, untethering'den sonra spastisitedeki değişiklikleri (preoperatif olarak mevcutsa) bildirmede başarısız olur. Huttmann ve diğerleri TCS için cerrahi olarak tedavi edilen 54 yetişkin hastadan oluşan bir seride,

spastisite ile başvuran 19 hastanın 12'sinde (% 63) iyileşme gösterdiğini bildirdiler (1).

### **Retethering (Yeniden bağlanma)**

Kordun semptomatik yeniden sarılması, untethering cerrahinin sık görülen bir komplikasyonudur. Bunu önlemek için çok sayıda yöntem tasarlanmış olsa da, hiçbiri ileriye dönük kontrollü bir şekilde kanıtlanmamıştır. Cerrahi serilerde bildirilen retethering oranı % 5-50'dir. Bağlantının kaldırılması, kalınlaşmış bir filum terminalinin (konusun dural tamire maruz kalmadığı) basit bir kesimi şeklinde olduğunda, yeniden bağlanma bildirilmesine rağmen son derece nadirdir. Bağlantının kaldırılması için revizyon ameliyatı, ilk bağlanma ameliyatı ile karşılaştırıldığında benzer başarı oranları ile gerçekleştirilebilir (1).

### **Muhtelif Konular**

#### **Tethered Servikal Kord**

Servikal omuriliğin bağlanması, kordun kaudal kısmının gerilmesinden çok daha az yaygındır. TCS ile ilişkili anomalilerin çoğunun servikal kord gerginliğine neden olduğu bildirilmiştir: lipom ,miyelomeningoseller , dermal sinüs yolları ve bölünmüş kord malformasyonları gibi. Kordun daha fazla rostral tutulumu nedeniyle üst ekstremitelerdeki belirti ve semptomları mevcut olabilir. Yayınlanmış vakaların azlığı nedeniyle bu hastalarda cerrahi sonucu tahmin etmek için yeterli veri yoktur. Çoğu rapor, untethering ile iyileşmeyi gösterir ancak bu her zaman böyle değildir (1).

#### **Asemptomatik Hastalar**

Belirgin tethering olan asemptomatik hastalarda cerrahinin rolü belirsizliğini korumaktadır. Asemptomatik spinal lipomlu bebeklerde, yağlı kütle büyüdükçe ve vertebral kolon uzadıkça daha fazla kompresyon veya gerginlik belirtileri ve semptomları geliştirme olasılığı yüksektir. Retrospektif çalışmalar, bu hastalarda profilaktik cerrahi ile daha iyi sonuçlar ortaya koymaktadır. Sadece alçak konusu olan asemptomatik hastada (kalınlaşmış yağlı filum olsun ya da olmasın), uygun tedavi daha net değildir. Profilaktik cerrahi ile ilgili tartışmalar şunlardır: (1) bu hastaların belirli (tanımlanmamış) bir yüzdesi semptomatik TCS geliştirmeye devam edecek; (3) acil cerrahi müdahale ile bile semptomların geri dönmesi garanti edilemez ve (2) filum kesimi için morbidite makul derecede düşüktür. Bu nedenlerden ötürü, bazı yazarlar profilaktik cerrahiyi şiddetle savunurken diğerleri şüpheli kalmaktadır. Yaygın olarak uygulanmasına

rağmen, asemptomatik hastalarda profilaktik cerrahinin yararlı etkisi kontrollü, ileriye dönük çalışmalarla kanıtlanmayı beklemektedir. (1).

### Normal Görüntülemeli Hastalar

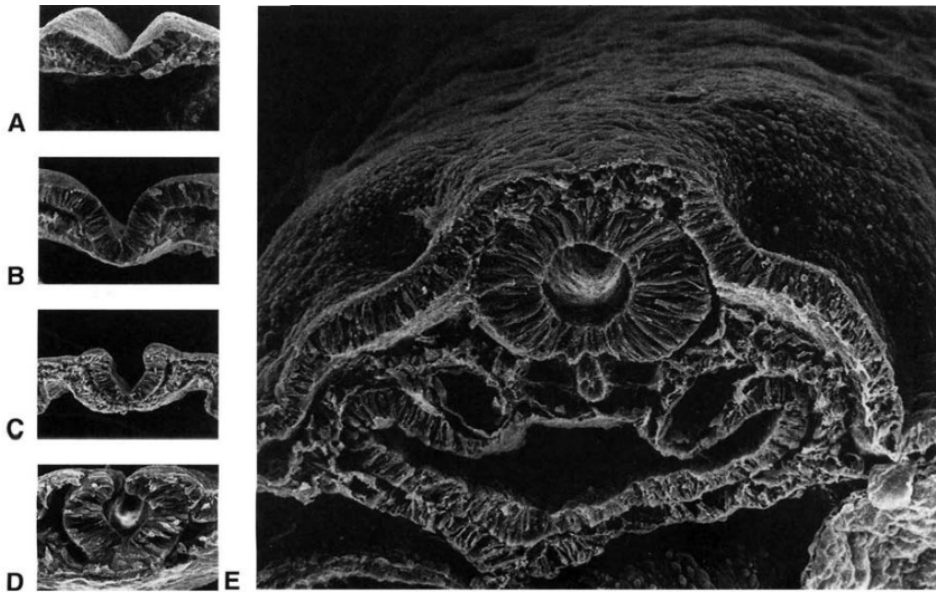
Gergin bir filum terminaleden kaynaklı TCS durumunda, teşhis esas olarak klinik belirtilerle yapılır ve genellikle kalınlaşmış veya yağlı bir filumla düşük seviyeli bir konus gösteren radyografik görüntüleme ile doğrulanır. TCS semptomları olmayan hastalar arasında konus seviyesinde büyük değişkenlik olduğundan, semptomatik kord gerginliği olan hastaların da normal seviyede olduğu düşünülen bir konus medullaris ile var olma olasılığını dikkate almak mantıklıdır. "Gizli TCS" ve "gizli filum terminale sendromu" terimleri, ilk olarak Khoury ve diğerleri tarafından ortaya atılan bir kavram bu iddia edilen durumu tanımlamak için kullanılmıştır. Vakalarının çoğunda, diğer gizli disrafizm bulguları mevcuttu (kutanöz stigma, vertebral anomaliler veya kalınlaşmış filum). O zamandan beri, bir dizi retrospektif seri, düşük seviyeli konus veya kalınlaşmış filumu olmayan hastalarda TCS ile ilgili belirti ve semptomların yönetilmesinde başarı bildirmiştir. Selçuki ve diğerleri, filum kesimi ile tedavi edilen detrusör hiperrefleksi, inkontinans ve normal omurga görüntülemesi olan küçük bir hasta serisini sunmuşlardır. Bu hastaların yaklaşık yarısının, cerrahi takiben kontinans sağladığı bildirilmiştir. Bu hastalarda TCS iddiasını desteklemek için Selçuki ve diğerleri bu hastalardan alınan cerrahi filum örneklerinin kadavradan farklı olduğunu göstermiş ve bu histolojik değişikliklerin azalmış elastikiyeti yansıtabileceğini ileri sürmüştür. (1).

### Sonuçlar

TCS, anormal omurilik gerginliğinden kaynaklanan semptom ve bulgularla kendini gösteren çok çeşitli bir klinik tablodur. TCS ile ilişkili çok sayıda konjenital ve edinsel bozukluk olmasına rağmen, vakaların büyük çoğunluğu disrafizm ile ilgilidir. Tethered kord sendromu her yaş grubunda ortaya çıkabilir ve altta yatan patolojik duruma ve yaşa göre sunum farklılık gösterir. TCS'ye atfedilebilen progresif veya yeni başlangıçlı semptomatolojisi olan hastalarda cerrahi endikedir. Erken ameliyat müdahalesi, daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir. Vakaların çoğunda ağrı giderilir. Genel olarak, nörolojik fonksiyonun stabilizasyonu elde edilebilirken, hastaların daha küçük bir yüzdesi önemli iyileşmeler elde eder. Kordun çözülmesi aynı zamanda hastalığın ilerlemesini durdurabilir veya skolyozu iyileştirebilir. Semptomları veya TCS ile uyumlu görüntüleme- den yoksun hastalarda cerrahinin yararları daha az belirgindir. (1).

Tablo1. Spinal disrafizm

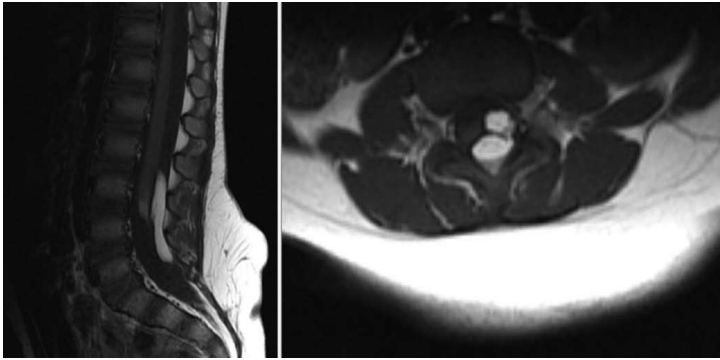
Spina bifida aperta
Spinal meningoşel
Myelomeningoşel
Myeloschisis
Split cord malformasyonu (hemimyelomeningoşel)
Occult spinal disrafizm
Thickened filum terminale
Dermal sinüs
Lumbosakral lipom
Split kord malformasyonu
Nöroenterik kist



Şekil 1. Nörülasyonu gösteren görüntüler

A – C: Nörülasyon oksipitoservikal bölgede nöral plaka nöral kıvrımlara atılırken başlar. D: Nöral kıvrımların yan kenarları orta hatta birleşir ve aynı anda yüzey ektoderminin ayrılırken birleşir. D ve E: Yüzey ektoderminin bu ayrılma kenarları daha sonra nöral tüpü tamamen sarmak için birbirleriyle birleşir.

Hertzler, D. A., DePowell, J. J., Stevenson, C. B., & Mangano, F. T. (2010). Tethered cord syndrome: a review of the literature from embryology to adult presentation. *Neurosurgical Focus*.



**Şekil 2. Lipomiyelomeningosel ile 2 yaşındaki hastanın T1 ağırlıklı sagittal (A) ve axial (B) sekansları ile manyetik rezonans görüntüleme**

Konus medullaris, L4'te sona erer ve 4.5 cm uzunluğunda bir intraspinal lipom tarafından bağlanır. İntradural lipom anormal ekstradural yağ ile bağlantılıdır.

Ayrıca gluteal yarıktaki geniş, anormal deri altı yağ vardır. Hertzler, D. A., DePowell, J. J., Stevenson, C. B., & Mangano, F. T. (2010). Tethered cord syndrome: a review of the literature from embryology to adult presentation.

Neurosurgical Focus.



**Şekil 3. Spina bifida'nın dış belirtilerinin örnekleri (sol üstten saat yönünde): kıllı yama, hemanjiyom, deri eki ve dermal sinüs yollu lipomatöz kitle**

Hertzler, D. A., DePowell, J. J., Stevenson, C. B., & Mangano, F. T. (2010). Tethered cord syndrome: a review of the literature from embryology to adult presentation. Neurosurgical Focus.

## Referanslar

1. Lew SM, Kothbauer KF. Tethered Cord Syndrome: An Updated Review. *Pediatric Neurosurgery*,2007; 43(3), 236–248
2. Köksal V, Kamaşak K. Tethered Cord Syndrome. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics*. 2016;6(2):49-55
3. Hertzler DA, DePowell JJ, Stevenson CB, Manganon FT. Tethered cord syndrome: a review of the literature from embryology to adult presentation. *Neurosurgical Focus*, 2010; 29(1)
4. Fuchs A: Ueber Beziehungen der Enuresis nocturna zu Rudimentaformen der Spina bifida occulta (Myelodysplasie). *Wien Med Wochenschr* 1910;80:1569–1573.
5. Lichtenstein B: 'Spinal dysraphism'. Spina bifida and myelodysplasia. *Arch Neurol Psychiatry* 1940;44:792–809.
6. Garceau GJ: The filum terminale syndrome (the cord-traction syndrome). *J Bone Joint Surg Am* 1953;35:711–716.
7. Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP: The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction. *Childs Brain* 1976;2:145–155.
8. Yamada S, Zinke DE, Sanders D. Pathophysiology of tethered cord syndrome. *J Neurosurg* 1981;54(4):494-503.
9. Agarwalla PK, Dunn IF, Scott RM, Smith ER. Tethered cord syndrome. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18:531-47.
10. Selçuki M. Gergin omurilik sendromu. Baykaner MK, Erşahin Y, Mutluer MS, Özek MM (editörler) *Pediyatrik Nöroşürüj Kitabı. Türk Nöroşürüj Derneği Yayını No:15; 2014: p.253-8*
11. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA: Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001;34: 114–120
12. Kına H, Baydın S, Canaz H, Baydın S.Ş, Demirci H, Alataş İ. Tethered Cord Sendromu ve Cerrahi Yaklaşım. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg* 2014; 4(2):78-81
13. Tatlı M, Güzel A, Karadağ Ö. Gergin Omurilik Sendromu. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26 (3):149–152
14. Yılmaz A, Özdemir B, Altaş K, Mirkhasilova M, Kılıç M, Müslüman AM. Gergin omurilik (tethered cord) sendromlu hastalarda intraoperatif nörofizyolojik monitörizasyon: 30 olgulu klinik deneyim. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2017;51(1):43-7
15. Cochard LR, Netter FH: *Netter's Atlas of Human Embryology*, ed 1. Teterboro, NJ: Icon Learning Systems, 2002



# PROBİYOTİK LAKTİK ASİT BAKTERİLERİ VE NÖROKİMYASALLAR

*Dr.Öğr.Üyesi Çisem Bulut Albayrak<sup>1</sup>*

## Giriş

Laktik asit bakterileri (LAB) binlerce yıldır çeşitli gıda fermantasyonlarında kullanılmaktadır. Günümüzde LAB, endüstriyel alanda starter, probiyotik amaçlı ve çeşitli biyoteknolojik ürünlerin üretiminde yaygın olarak kullanılan bakterilerdendir. GRAS (genellikle güvenli olarak kabul edilir) statüsüne sahip güvenli organizmalardır ve modifikasyonlara uygun olan nispeten basit metabolik yollara sahiptir (Grujović ve ark.,2022). Son yıllarda tüketiciler daha sağlıklı besinler tüketmeye önem verdikleri için, fonksiyonel besinler giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Buna bağlı olarak, probiyotiklere olan ilgi tüm dünyada artmıştır. Probiyotik özellik gösteren bazı mikroorganizmaların yoğurt, peynir, kefir, boza vb. geleneksel gıdalardaki varlığı bilinmekte olup, binlerce yıldır insanlar tarafından bu fermente besinlerle birlikte tüketilmektedir. Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütüne (FAO) göre, “Vücuda yeteri kadar alındığında konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar” olarak tarif edilmektedir (Hill ve ark.,2014). Probiyotikli ürünlerin tüketiminin, sağlığın korunması, bağırsak ve vücut sağlığının güçlendirilmesi ve diğer hastalıklarla mücadelede yararlı etkileri vardır ve bu bakterilerin insan sağlığına yararları da uzun süredir bilinmektedir. Bu yararlarının en önemlileri gastrointestinal sistemin düzenlenmesi yönündedir (Makinen ve ark., 2012). Fakat bunun yanı sıra daha birçok hastalığın önlenmesi ve iyileşmesine de katkıları vardır. Örneğin; probiyotiklerin, hiperkolesteroleminin önlenmesi, kolon/mesane kanserine karşı koruma, osteoporozun önlenmesi, ishalden korunma, kabızlığın hafifletilmesi ve ürogenital enfeksiyonun önlenmesi gibi tedavi edici (terapötik uygulamalar) özelliklerinin yanı sıra, bağışıklık sistemini geliştirdiği, normal bağırsak

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Orcid Numarası: <https://orcid.org/0000-0002-7993-5372>, Gıda Mikrobiyolojisi, Biyoteknoloji, Mail adresi: cisembulut@gmail.com

mikroflorasını patojenlere karşı koruduğu ve kan basıncını azalttığı gibi yararlarının da bulunduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (Kechagia ve ark.,2013) İnsan sağlığı üzerine, tüm bu yararlı etkileri ve tedavi edici özelliklerinden dolayı probiyotik bakteri içeren fonksiyonel ürün çeşitliği giderek artmaktadır. Bu nedenle, yeni birçok probiyotikli ürün piyasada yer almaya devam etmektedir. Son zamanlarda bağırsak ortamının ve bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerine etkilerinin daha fazla anlaşılması ile probiyotikler içerisinde yeni bir grup olan psikobiyotikler dikkat çekici olmuştur.

Bazı probiyotiklerin potansiyel nörotropik aktiviteleri “psikobiyotik” kavramının ortaya çıkmasında etkili olmuştur. Psikobiyotik uygun miktarda alındığında psikolojik sıkıntı çeken hastalarda “mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini” aracılığı ile sağlık faydaları oluşturan mikroorganizmalar olarak tarif edilmektedir (Dinan T G, Stanton C, & Cryan J F,2013).Değişen yaşam koşulları, beslenme alışkanlıkları vb. nedenlerle artan anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sıkıntılarla ilgili yeni stratejiler oluşturma anlamında psikobiyotikler önem kazanmaktadır (Zou ve ark., 2021).

Son yıllarda beslenmenin, fermente gıdalarca zengin beslenmenin ve probiyotik, prebiyotik alımı ile bağırsak sağlığının desteklendiği ve ayrıca mental sağlık için de faydalı etkileri daha iyi anlaşılmaktadır. Bu çalışmada, pek çok fermente gıda ortamında bulunan ve probiyotik özellikleri ile de dikkat çeken LAB suşlarının mental sağlığı iyileştirmedeki rolleri irdelenmiştir. Bağırsak mikroflorası çeşitli nörotransmitterler yanı sıra katekolamin, asetilkolin, Gamma aminobutirik asit (GABA), serotonin, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve histamin gibi beyin bağırsak eksenine etki eden çeşitli nörokimyasallar üretebilmektedir (Oleskin A V, Shenderov B A, & Rogovsky V S, 2017). Benzer şekilde, pek çok fermente gıdada bulunan LAB de bu nöroaktif maddelerden üretme yeteneğine sahiptirler.

### **Bağırsak Mikrobiyomu Beyin Eksenine Etkisi**

Bağırsak mikrobiyotası içinde yaşayan trilyonlarca bakteri insan konakçısı ile binlerce yıl evrimleşerek simbiyotik ilişki oluşturmuştur. İnsan mikrobiyotasının kompozisyonu başlıca iki bakteriyel filumu içermektedir; *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* (Anwar ve ark.,2019). Diğer daha az popülasyonlar ise *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* filiumlarına aittir. Bağırsak florasında bireyler arası önemli varyasyonlar olmasına rağmen, bağırsak hareketliliği, immun düzenleme, vitamin sentezi, sindirim ve enerji metabolizması gibi temel işlevsellik korunmuştur.

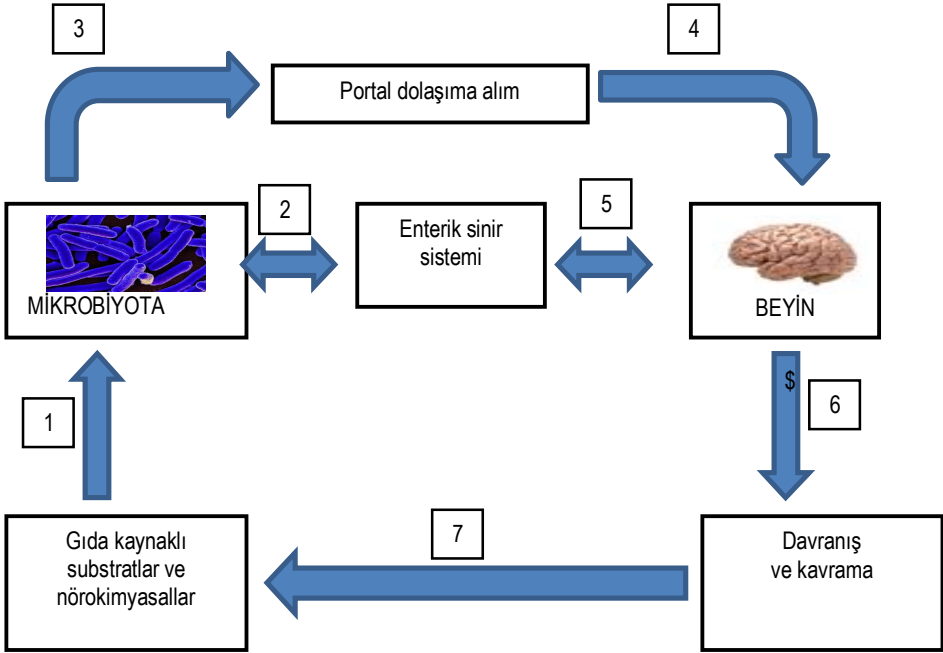
Yakın zamanlarda, farklı organlarla bağlantılı çok sayıda fonksiyon bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmiş ve kendisi ayrıca bir organ olarak değerlendirilmiştir (Anwar ve ark.,2019).

Vücudun fizyolojik ve metabolik durumu hakkında beyne bilgi veren nöral sinyallerin transferi için beyin bağırsak arasındaki iletişim son yıllarda önemli araştırma konularındandır. Bu çalışmalarda, bir nevi aracı görevinde olan bağırsak mikroorganizmalarını içeren mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini daha uygun bir model olarak önerilmektedir (Martin ve ark.,2018). Mikrobiyota, bağırsak ve beyin arasındaki iletişim çoklu sistemlerle ve çeşitli metabolik yollarla gerçekleşmektedir. Bu etkileşimlerde, merkezi sinir sistemi, enterik sinir sistemi, endokrin ve bağışıklık sistemi önemli rol oynamaktadır. Beyin ve bağırsak arasındaki ortaya çıkan iki yönlü bağlantı bağırsak beyin eksenini olarak adlandırılmaktadır. Beyin bağırsak eksenini, merkezi sinir sistemine gastrointestinal fonksiyonları düzenleme ve gastrointestinal sisteme açlık, ağrı, rahatsızlık gibi duyuları sinyal göndermesine imkan sağlar. Bununla birlikte, yeni kompleks duygusal (duygusal ruh hali) , bilişsel (hafıza oluşumu) ve davranışsal (gıda alımı) fonksiyonlar da keşfedilmeye başlanmıştır. Bu olaylarda mikroorganizmaların ve özellikle bakterilerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Mazzoli & Pessione,2016).

Bağırsak mikrobiyotası ile beyin eksenini arasındaki ilişki 5 olası etkileşim yolu ile gerçekleşebilmektedir. Bunlar; Nöroendokrin HPA eksenini yolu, beyin bağırsak eksenini nöroanatomi yolu, bağırsak bağışıklık sistemi, bağırsak mikrobiyota metabolizma sistemi,bağırsak mukozal bariyeri ve kayın beyin bariyeri olarak açıklanmaktadır (Sharma & Bajwa, 2022).

İnsan bağırsak mikroflorası  $10^{14}$  üzerinde mikroorganizma içermektedir (Cheng ve ark.,2019) ve hem konakçı hem mikrobiyal düzeyde evrimsel seçim etkisini yansıtmaktadır. Bu mikroorganizmalar, kendi aralarındaki ve konakçı ile etkileşimleri ile insan sağlığı için belirleyici rol oynamaktadır. Değişen beslenme alışkanlıkları, endüstriyel gıdalardaki kimyasallar, stres vb. bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler yaratmaktadır. Bağırsak ortamında bulunan çok çeşitli mikroorganizmaların çeşitli nörokimyasalların üretiminde etkili olduğu son yıllardaki çalışmalarla daha fazla anlaşılmıştır (Dey & Mookherjee 2021) Bu durum psikobiyotik kavramının da önemini arttırmıştır (Oleskin & Shenderov, 2019). Fermente gıdalarda bulunduğu bilinen LAB probiyotik potansiyellerinin yanında mental sağlığı iyileştirme konusunda da potansiyele sahiptir. LAB fermantasyon sonucu temel ürün olarak laktik asit oluşturan, Gram pozitif, katalaz negatif özellikte, sporsuz fakültatif anerob bakterilerdir. Fermente gıdalarda bulunan ve probiyotik potansiyeli olan başlıca cinsleri

*Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* şeklindedir ( Grujović ve ark.,2022). Bu bakteriler peynir, tereyağı, yoğurt, kefir, turşular, fermente sebze ve meyveler, soya sosu ve ekşi maya ekmeği gibi çeşitli fermente gıda ürünlerinin üretiminde rol oynamaktadır. Fermente gıda tüketiminin sağlıkla ilişkisi uzun yıllardan beri araştırılmış ve probiyotik potansiyeli olan bakteriler içermesi, prebiyotik ve biyojen içeriği temel fonksiyonel komponentler olarak tarif edilmiştir (Aslam ve ark., 2020). Günümüzde, fermente gıda tüketiminin depresyon ve kaygı bozukluğu gibi mental sağlık üzerine etkileri ilgi çeken konulardan biridir. Fermente gıda tüketimi ile çok sayıda LAB bağırsak ortamına ulaşabilmektedir. LAB üyeleri katekolamin, GABA, astetilkolin, ve serotonin gibi nöroaktif özellikli bazı moleküller üretebilmektedirler. Bu nörotransmitterlerin bağırsaktaki konsantrasyonu arttığında, triptofan konsantrasyonunu azalmakta ve bu durum bağırsak hücrelerini tetiklemekte ve beyin için önemli bazı molekülleri ortaya çıkarmaktadır. Gıdalarla alınan mikroorganizmaların bağırsak ortamını ve beyin fonksiyonlarını nasıl etkilediği aşağıda yer alan mikrobiyal endokronoloji temelli yollar incelenerek daha iyi anlaşılmaktadır (Şekil 1).



**Şekil 1. Hem konak hem de mikrobiyata tarafından üretilen nöroaktif bileşiklerin bağırsak beyin eksenindeki mikrobiyal endokronoloji temelli yolları (Lyte & Cryan, 2014).**

Alınan gıda hem konak hem de mikrobiyota tarafından nörokimyasal üretimi için gerekli substratları, ayrıca nörokimyasal bileşenlerin kendisini veya nörokimyasal üreten mikroorganizmalar içerebilir. (1) numara boyunca, bağırsaktaki mikrobiyota, tüketilen gıdadaki substratlardan nörokimyasallar oluşturabilir veya nöroaktif bileşenlerin kendilerine yanıt verebilir veya konakçı enterik sinir sisteminden bağırsağa salgılanan nörokimyasallara yanıt verebilir. (2) numara sürecinde, bağırsakta mikrobiyota tarafından üretilen nörokimyasalların konakçıyı etkilemek için iki yolu vardır. (3) numara ve bunlardan biri, bağırsaktan portal yola alınmadır. Diğer yol ise enterik sinir sisteminin bileşiminde bulunan reseptörlerle doğrudan etkileşime girebilirler. Portal dolaşıma girdikten sonra mikrobiyotadan türetilen nörokimyasallar sinir sisteminin bileşenlerini ve sonunda beyni etkileyebilir. Beyindeki 4 ve 5 yollarının biri sonucu davranış ve kavramada ayrıca yiyecek tercihlerinde ve iştahta değişiklikler ile sonuçlanabilir. Bu sadece bağırsaktan beyne giden tek yönlü bir yol olarak değerlendirilmemektedir. Çünkü beyin, nörokimyasalların bağırsak zarına özel salınımı yoluyla mikrobiyotanın bileşimini etkileyebilmektedir.

### LAB ve Gamma Aminobutrik Asit

Gamma aminobutrik asit (GABA) memeli merkezi sinir sistemindeki başlıca nörotransmitterlerdendir. Sinir iletimini yavaşlatarak inhibitör görevi görmek ve GABA reseptörleri insan nörolojik rahatsızlıklarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Dinan T G, Stanton C, & Cryan J F, 2013) GABA, protein yapıda olmayan 4 karbonlu bir amino asittir ve glutamat dekarboksilaz (GAD) yardımıyla glutamatın dekarboksilasyonu ile üretilmektedir (Diana M, Quílez J, & Rafecas M 2014). Bu mekanizma bakterilerin yanı sıra bitki ve hayvanlarda da bulunmaktadır. Doğada yaygın olan GABA'nın, bitki sinyallerinde ve bakterilerin iletişimde rol oynadığı bilinmektedir (Dagorn ve ark., 2013). Bu enzim çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde bulunabilmektedir. Farklı LAB tarafından üretilmekte ve biyoaktif molekül olarak gıda ve eczacılık endüstrilerinde kullanılmaktadır. Strandwitz (2018) bağırsaktaki GABA üreticisi bakteriler ile beyindeki nörotransmitterler arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve pek çok çalışmada insandaki bağırsak mikrobiomundaki değişimlerin serum GABA düzeylerini değiştirdiğini belirtmiştir. Ayrıca, GABA üreticisi LAB ile farelerde yapılan araştırmalarda kaygı, depresyon ve bazı ağrıların hafiflemesinde etkinliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Bravo ve ark., 2011; Pokusaeva ve ark., 2017). Pek çok çalışma, GABA'nın rahatlatma ve uyku düzeni üzerinde olumlu etki yarattığını göstermektedir (Yu ve ark., 2020). GABA'nın ağız yolu ile alımı insan beynindeki alfa dalgalarını

arttırmış ve beta dalgalarını azalttığı ve rahatlamayı desteklediği bildirilmiştir (Sahab ve ark.,2020).

Çeşitli kaynaklardan elde edilen LAB suşlarının GABA üretim yetenekleri çok sayıda çalışmada araştırılmıştır (Cui ve ark.,2020). LAB içerisinde *Lactobacillus* cinsi insan ve hayvan sağlığına faydalı etkileri ile yanında GABA üreticisi olarak da öne çıkmaktadır (Hurtado-Romero ve ark.,2021) (Sokovic Bajic ve ark.,2019). GABA üretimi çoğunlukla peynir, kimçi, ve ekşi maya gibi geleneksel fermente gıdalardan izole edilmiş *Lactobacillus brevis*, *Lb. paracasei*, *Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lb. buchneri*, *Lb. plantarum*, *Lb. helveticus*, ve *Lb. rhamnosus* suşlarında tespit edilmiştir (Sun ve ark., 2009) (Seok ve ark., 2008) (Komatsuzaki ve ark., 2008) (Cho ve ark., 2007) (Siragusa ve ark., 2007). Bununla birlikte, bazı *Streptococcus thermophilus* ve *Lactococcus lactis* suşları da GABA üretim yetenekleri göstermekte ve GABA'ca zengin süt ürünleri için en iyi adaylar olarak değerlendirilmektedir. (Franciosi ve ark.,2015)(Yang ve ark.,2008)

Yapılan çalışmalarda, değişen düzeylerde GABA üretimi tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan, GABA üretiminin hücrelerdeki GAD enzim aktivitesi ile ilişkili olduğu ve ortamdaki Glutamik asidin yeterli derecede yüksek olmasının önemli olduğu anlaşılmaktadır (Diana M, Quílez J, & Rafecas M 2014).

Toplam 57 LAB , *Syzygium cumini* (Siyah erik) rizosferik olmayan toprak örneğinden izole edilmiştir. MRS sıvı ortamında sadece yedi izolatin GABA (0.09–1.13 g/L) ürettiği bulunmuş ve *Lactococcus* olarak tanımlanmıştır. *L. lactis* LP-68, en yüksek miktarda GABA üretmiş ve daha sonraki optimizasyon çalışmalarında kullanılmıştır (Sharma ve ark.,2022).

Yakın zamanlarda, 36 GABA üretisi izolat Thai fermente gıdalarından elde edilmiştir. Bu izolatlardan, Thai fermente sosisinden elde edilen *Levilactobacillus brevis* F064A yüksek düzeyde ürettiği GABA miktarı ( $2.85 \pm 0.10$  mg/mL) nedeniyle seçilmiş ve bu suş asidik pH safra tuz direnç özellikleri ile de umut verici probiyotik olarak bildirilmiştir (Kanklai ve ark., 2021).

Khanlari ve ark. (2021) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, yüksek GABA üretim aktivitesine sahip *Enterococcus faecium* MDM21 ve *Weissella confusa* MDM8 ekşihamurdan izole edilmiş ve tekli veya birlikte kültür olarak (*Lactococcus lactis* ssp. *lactis* BRM3 ile) GABA'ca zengin fermente süt üretiminde kullanılmıştır. *E. faecium* MDM21'in *Lc. lactis* ssp. *lactis* BRM3 ile birlikte kullanımı en yüksek yüksek düzeyde GABA içeriği sağlamıştır (136 mg/L).

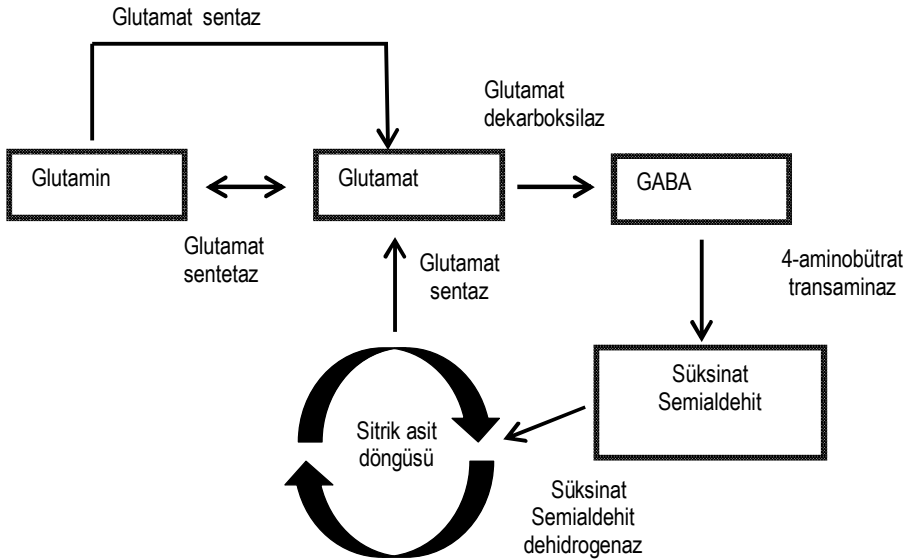
Çok yakın zamanlarda, GABA üreticisi olduğu bilinen LAB suşlarının in fermente süt üretimindeki potansiyelleri incelenmiştir. Sütte GABA üretimi 5 mmol mono sodyum glutamat eklenerek daha iyileştirilmiştir. İki karışım starter

(*Lc. lactis* ve *L. rhamnonus* veya *L. paracasei*) kullanıldığında GABA miktarı sırasıyla  $185.81 \pm 24.0$  and  $319.72 \pm 27.15$  mg/L olarak tespit edilmiştir (Galli ve ark.,2022).

GABA üreten LAB genel olarak kültür koleksiyonundan elde edilmiş veya bazı gıdalardan izole edilmişlerdir. Farklı kaynaklardan elde edilen LAB için GABA sentezleme özelliklerinin tespit edilmesi ile yeni çeşitli fermente gıda ürünlerinin üretimi konusu önem kazanmaktadır. GABA üreticisi LAB suşları süt ürünleri, meyve suları gibi çeşitli fonksiyonel gıdaların üretiminde kullanılabilir (Yalçınkaya ve ark.,2019).

### LAB ve Glutamat

Glutamat, memeli korteksindeki başlıca ana uyarıcı ve GABA ana inhibitör nörotransmitterdir. Glutamat ve GABA metabolizmasındaki değişiklikler kortikal uyarılabilirliğin kontrolünde önemli roller oynayabilmektedir. Glutamat, GABA sentezlemek için trikarboksilik asit döngüsü boyunca geri dönüştürülebilir GABA'nın metabolik öncüsüdür (Petroff,2002). Bu olaylar ilişkisi aşağıdaki Şekil 2'de sunulmuştur.



**Şekil 2. GABA'nın biyolojik prokürsörü olarak glutamat (Nasir ve ark.,2020)**

Beyindeki glutamaterjik aktivite, glutamat-glutamin döngüsünün (Şekil 2) bir parçası olarak glutaminin glutamata degrede olması ile belirlenir. Bu nedenle, glutamat-glutamin döngüsü, normal glutamaterjik nörotransmisyon için çok önemlidir. Düzensiz bir glutamaterjik sistem, depresyonun biyolojik temellerinden biri olarak görülmektedir ve mental sağlık için önemli bir durumdur (Averina ve ark.,2020).

Glutamat endüstride *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* ve *Brevibacterium flavum* tarafından üretilen bir nörotransmitterdir. Bununla birlikte, sağlık faydaları bilinen *L. plantarum*, *L. paracasei* ve *Lactococcus lactis* gibi LAB suşları vücuttaki glutamat rezervlerine katkıda bulunmaktadır (Zareian ve ark.,2013) (Tanous ve ark., 2005). LAB glutamik asit üretiminden sorumlu geni taşımaktadırlar (Tanous ve ark., 2005). LAB ile yapılan bir çalışmada, çavdar maltı, proteazlar buğday gluteni, arpa proteinleri kullanılarak, glutamat oluşumu incelenmiştir. *Lactobacillus reuteri* TMW1.106 ve *Lactobacillus rossiae* 34J suşlarının 63 mmol kg/ DM düzeylerine kadar glutamat ürettiği belirlenmiştir (Stromeck ve ark.,2015).

### LAB ve Serotonin

Serotonin (5-HT; 5-hidroksitriptamin), beyindeki ana nörotransmitterlerden biridir. Ancak memeli konakçı serotoninin %90'ından fazlası bağırsakta bulunmaktadır. Bağırsakta serotonin salgılanması diyetten etkilenmekte ve bağırsak hareketi, ruh hali, iştah, uyku ve bilişsel işlevleri düzenlemektedir (Toro-Barbosa ve ark.,2020).

Serotonin 'mutluluk hormonu' olarak da bilinmekte olup, vücuttaki çeşitli davranışsal ve biyolojik fonksiyonları düzenlemede rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir. Ayrıca, hem merkezi sinir sistemindeki fizyolojik proseslerde hem de kemik ve bağırsak gibi periferik dokularda rol oynamaktadır (Toro-Barbosa ve ark.,2020). Büyük çoğunluğu, bağırsak ortamında triptofan amino asidinden indolamin-2,3-dioksigenaz enzimi yardımıyla kinürenin yolağı aracılığı ile üretilmektedir. Serotoninin 90%-95%'i başlıca iki kaynaktan bulunmaktadır. Bağırsak epitelindeki enterokromafin hücreleri tarafından üretilmekte ve enterik sinir sisteminin nöronlarında bulunmaktadır. Serotonin vücutta triptofan amino asidinden endojen olarak sentezlenebileceği gibi, besinlerden de alınabilmektedir. Ayrıca bağırsaktaki bazı mikroorganizmalar serotonin üretimine katkıda bulunmaktadır. Bazı LAB çeşitlerinin de serotonin üretimi üzerinde etkisi tespit edilmiştir (O'Mahony ve ark.,2015). Örneğin, *L. helveticus* 100ash suşunun 0.4—0.5 µM aralığında serotonin ürettiği belirlenmiştir (Oleskin ve ark., 2014). Yine ,bazı LAB suşlarının arjinin dekarboksilaz içeren



ortamda serotonin ürettikleri tespit edilmiştir (Özoğul ve ark.,2012). Bunun yanında, *Lactobacillus plantarum* uygulanmış farelerde prefrontal korteksdeki dopamin ve serotonin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Sharma ve ark.,2021).

Serotonin, duyguların oluşumu için gerekli olan bir nörotransmitterdir. Depresyon durumunda, sinaptik yarıktan 5-HT'nin metabolizması ve geri alımı artık düzgün çalışmamaktadır. Bozulmuş serotonerjik sistem genellikle depresyon, dürtüsellik, bazı durumlarda intihar gibi durumların nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde 5-HT'nin depresyon patofizyolojisinde oynadığı merkezi rol, depresyondan etkilenen insanlardan elde edilen klinik kanıtlarla da desteklenmektedir (Averina ve ark.,2020).

### LAB ve Katekolamin

Katekolamin transmitterleri dopamin, norepinefrin (noradrenalin), ve epinefrin (adrenalin) tirozin amino asidinden türemiş biyojenik aminlerdir (Toro-Barbosa ve ark.,2020). Suda çözünen özellikte hem hormon hem de nörotransmitter görevini yapan maddelerdir. Kan beyin bariyerini geçemezler. Organizmadaki katekolamin seviyeleri stres altında arttığı bilinmektedir. Katekolaminlerin organizmadaki fonksiyonel rolü, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Etkileri “Savaş veya kaç” davranışı ile genellenmektedir. Katekolaminler kavrama ile ilgili, bilgi ezberleme ve duyguların yanı sıra endokrin sistemi düzenleme gibi alanlarda da etkili olan maddelerdir (Oleskin A V, Shenderov B A, & Rogovsky V S, 2017).

Memeli organizmalarda, katekolaminler ağırlıklı olarak adrenal medullada, kromaffin hücreleri tarafından ve sempatik sinir sisteminin aksonları tarafından oluşturulmaktadır. Vücudun strese karşı tepkisi ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda beyinde de üretilmektedir. Mide bağırsak kanalları önemli düzeyde katekolamin konsantrasyonları ile karakterize edilmiştir. Örneğin, insan vücudundaki domaminin 50%'si bağırsakta bulunmaktadır (Oleskin A V, Sorokina E, & Shilovsky G A, 2021).

Laktobasiller arasında süt endüstrisinde starter olarak da kullanılan 4 suş biyojenik amin üretimi açısından incelenmiş ve ikisinin dopamin sentezleme yeteneği belirlenmiştir. *Lactobacillus helveticus* NK-1 ve *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* suşları 1% süt veya pankreatik süt içeren ortamlarda dopamin miktarını arttırmışlardır (Oleskin ve ark., 2014). Bütün test edilen suşlar her iki ortamın da norepinefrin içeriğini zenginleştirmiştir. Bu çalışma sonunda, canlı laktobasil içeren süt ürünlerinin insan davranışlarını modifiye eden maddelerce potansiyel bir kaynak olabileceği öne sürülmüştür.

### LAB ve Asetilkolin

Asetilkolin, periferde birincil uyarıcı nörotransmitter olarak bir role sahiptir. Beyinde bir nöromodülatör görevi olduğu düşünülmektedir (Toro-Barbosa ve ark., 2020). Sinaptik plastisiteyi etkiler, öğrenme boyunca nöronal döngüleri ve kortikal dinamikleri güçlendirir, nöronal uyarılabilirliği değiştirir, çevre koşullarının değişmesine yanıt olarak hızlı şekilde nöronların tetiklenmesini sağlamaktadırlar. Asetilkolin ve asetilkolin sentezlenmesine katkıda bulunan enzimler bakterilerin bileşenlerinde tanımlanmıştır. Asetilkolin üretimi ilk defa *Lactobacillus plantarum* suşunda tespit edilmiştir (Strandwitz,2018).

### LAB ve SCFA

SCFA'lar bir ile altı karbondan oluşan doymuş alifatik organik asitlerdir; asetat, propiyonat ve bütirat ağırlıklıdır. Memeli mide bağırsak ortamında, çoğunlukla SCFA'lar anaerobik bağırsak mikrobiyotasının diyet liflerini fermentasyonu ile üretilmektedir (Casertano M, Fogliano V, & Ercolini D, 2021).

Son çalışmalar, SCFA'ların bağırsak ve beyin iletişimini birbirine bağlayan ve merkezi sinir sisteminin fizyolojisini ve davranışını düzenleyen önemli araçlar olarak hizmet edebileceğini göstermiştir (Cheng Y, Liu J, & Ling Z,2021)

Normalde asetat, propiyonat ve bütirat yaklaşık 60:20:20 molar oranı ile, kolon ve dışkıda SCFA'ların %95'ini temsil eder. Bu metabolitler insan beyininde bütirat için ortalama 17.0 pmol/mg doku ve propiyonat için 18.8 pmol/mg doku konsantrasyonu ile saptanabilir. SCFA üreten bakterilerin mikrobiyoyata, bağırsak-beyin etkileşiminde rol oynadığı ileri sürülmekte ve bu durum beyin fonksiyonlarını dolaylı veya direk olarak module etmektedir.

Güçlü klinik öncesi kanıtlar, SCFA'ların beyin mikrogliasının olgunlaşması ve işlevi ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğü dahil olmak üzere beyin işlevi ve davranışının çeşitli yönlerinde yer aldığını göstermiştir (Oleskin A V, Shenderov B A, & Rogovsky V S, 2017).

LAB yukarıda açıklanmış olan çeşitli mekanizmalar ile mental sağlık üzerinde iyileştirici etkiler yaratabilmektedir. Bu konuda yapılan hayvan ve insanlar üzerinde yapılan pek çok klinik çalışmada bu durumun desteklendiği görülmektedir.

**Tablo 1. Laktik asit bakterilerinin mental sağlık üzerine etkileri  
(Merve Ö, Özyurt G & Harsa, 2019)**

Laktik asit bakterisi	Hastalık ve Denek Bilgisi	Klinik Çalışma	Başlıca Bulgular	Referans
<i>L. helveticus</i> NS8	Anksiyete benzeri davranış bozuklukları-Fareler	Morris su labirenti	Davranış bozuklukları üzerinde tedavi edici etki gözlenmiştir.	Luo ve ark.,2014
<i>L. helveticus</i>	Uyku bozukluğu-Sağlıklı bireyler	Randomize çift kör plasebo kontrollü	LAB içerikli fermente süt plaseboda daha etkili olduğu bulunmuştur.	Yamamura ve ark.,2009
<i>L. rhamnosus</i>	Anksiyete ve depresyon-Fareler	Zorunlu yüzme testi	GABA, merkezi sinir sisteme etki ederek, stresle ilgili hastalıklara terapötik etki göstermiştir.	Bravo ve ark.,2011
<i>L. helveticus</i> R0052 <i>B. longum</i> R0175	Anksiyete ve depresyon-Sağlıklı bireyler	Belirti tarama listesi	Anksiyete ve depresyonda azalma	Messaoudi ve ark.,2011
<i>Lb. acidophilus</i> <i>Lb. casei</i> <i>Lb. fermentum</i> <i>B.bifidum</i>	Alzheimer hastalığı	Randomize çift kör	Bilişsel düzeyde iyileşme	Akbari ve ark.,2016
<i>L.brevis</i> SBC8803	Uykusuzluk	Randomize olmayan, çift kör, plasebo kontrollü	Isıl işleme öldürülmüş bakterilerin uyku kalitesine önemli bir etkisi gözlenmiştir.	Nakakita ve ark.,2016
<i>L.plantarum</i> WCFS	Otizme bağlı davranış bozukluğu	Randomizeçift kör plasebo kontrollü	Davranış, kaygı ve iletişim bozuklukları olumlu yönde değişmiştir.	Parracho ve ark.,2010

## Sonuç

Son yıllarda mikrobiyotanın önemi, fermente gıdalardaki bakterilerin insan sağlığına farklı yönlerden fayda sağlayabilmesi konusunda çok daha fazla bilgi ve veriye ulaşılmıştır. LAB, bu anlamda psikobiyotik olarak da potansiyeli olan ve pek çok gıda fermantasyonuna dahil olmuş mikroorganizmalardandır. GABA bu bakımdan en çok çalışılmış nörokimyasallardan biri olmakla birlikte, diğer nöroaktif maddeler için de yeni çalışmaların planlanması öngörülmektedir. Yine, çalışılmamış tür ve cinslerin de bu konuda ayrıca potansiyeli olabilir.

Tıp alanındaki gelişmeler takip edilerek, bu bilgiler fonksiyonel gıda alanına LAB aracılığı ile aktarılabilir.

## Referanslar

- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., ... & Salami, M. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 256.
- Anwar, H., Irfan, S., Hussain, G., Faisal, M. N., Muzaffar, H., Mustafa, I., ... & Ullah, M. I. (2019). Gut microbiome: a new organ system in body. *Parasitol Microbiol Res*, 1, 17-21.
- Aslam, H., Green, J., Jacka, F. N., Collier, F., Berk, M., Pasco, J., & Dawson, S. L. (2020). Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutritional neuroscience*, 23(9), 659-671.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055
- Averina, O. V., Zorkina, Y. A., Yunes, R. A., Kovtun, A. S., Ushakova, V. M., Morozova, A. Y., ... & Chekhonin, V. P. (2020). Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9234.
- Casertano, M., Fogliano, V., & Ercolini, D. (2021). Psychobiotics, gut microbiota and fermented foods can help preserving mental health. *Food Research International*, 110892.
- Cheng, Y., Liu, J., & Ling, Z. (2021). Short-chain fatty acids-producing probiotics: A novel source of psychobiotics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-31.
- Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., & Tsai, Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 632-648
- Cho, Y. R., Chang, J. Y., & Chang, H. C. (2007). Production of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid (GABA) by Lactobacillus buchneri Isolated from Kimchi and its Neuroprotective Effect on Neuronal Cells. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 17(1), 104-109.
- Cui, Y., Miao, K., Niyaphorn, S., & Qu, X. (2020). Production of gamma-aminobutyric acid from lactic acid bacteria: A systematic review. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 995.
- Dey, G., & Mookherjee, S. (2021). Probiotics-targeting new milestones from gut health to mental health. *FEMS Microbiology Letters*, 368(15), fnab096.
- Dagorn, A., Hillion, M., Chapalain, A., Lesouhaitier, O., Poc, C. D., Vieillard, J., ... & Feuilloley, M. G. (2013). Gamma-aminobutyric acid acts as a specific virulence regulator in Pseudomonas aeruginosa. *Microbiology*, 159(Pt\_2), 339-351.
- Diana, M., Quílez, J., & Rafecas, M. (2014). Gamma-aminobutyric acid as a bioactive compound in foods: a review. *Journal of functional foods*, 10, 407-420.

- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720-726.
- Franciosi, E., Carafa, I., Nardin, T., Schiavon, S., Poznanski, E., Cavazza, A., ... & Tuohy, K. M. (2015). Biodiversity and  $\gamma$ -aminobutyric acid production by lactic acid bacteria isolated from traditional alpine raw cow's milk cheeses. *BioMed Research International*, 2015
- Galli, V., Venturi, M., Mari, E., Guerrini, S., & Granchi, L. (2022). Gamma-aminobutyric acid (GABA) production in fermented milk by lactic acid bacteria isolated from spontaneous raw milk fermentation. *International Dairy Journal*, 127, 105284.
- Grujović, M. Ž., Mladenović, K. G., Semedo Lemsaddek, T., Laranjo, M., Stefanović, O. D., & Kocić Tanackov, S. D. (2022). Advantages and disadvantages of non-starter lactic acid bacteria from traditional fermented foods: Potential use as starters or probiotics. *Comprehensive reviews in food science and food safety*.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*.
- Hurtado-Romero, A., Toro-Barbosa, D., Gradilla-Hernández, M. S., Garcia-Amezquita, L. E., & García-Cayuela, T. (2021). Probiotic Properties, Prebiotic Fermentability, and GABA-Producing Capacity of Microorganisms Isolated from Mexican Milk Kefir Grains: A Clustering Evaluation for Functional Dairy Food Applications. *Foods*, 10(10), 2275.
- Kanklai, J., Somwong, T. C., Rungsirivanich, P., & Thongwai, N. (2021). Screening of GABA-Producing Lactic Acid Bacteria from Thai Fermented Foods and Probiotic Potential of *Levilactobacillus brevis* F064A for GABA-Fermented Mulberry Juice Production. *Microorganisms*, 9(1), 33.
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. M. (2013). Health benefits of probiotics: a review. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- Khanlari, Z., Moayedi, A., Ebrahimi, P., Khomeiri, M., & Sadeghi, A. (2021). Enhancement of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) content in fermented milk by using *Enterococcus faecium* and *Weissella confusa* isolated from sourdough. *Journal of Food Processing and Preservation*, 45(10), e15869
- Komatsuzaki, N., Shima, J., Kawamoto, S., Momose, H., & Kimura, T. (2005). Production of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus paracasei* isolated from traditional fermented foods. *Food microbiology*, 22(6), 497-504.
- Lyte, M., & Cryan, J. F. (Eds.). (2014). Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease.
- Luo, J., Wang, T., Liang, S., Hu, X., Li, W., & Jin, F. (2014). Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Science China Life Sciences*, 57(3), 327-335.

- Makinen, K., Berger, B., Bel-Rhliid, R., & Ananta, E. (2012). Science and technology for the mastership of probiotic applications in food products. *Journal of Biotechnology*, 162(4), 356-365.
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(2), 133-148.
- Mazzoli, R., & Pessione, E. (2016). The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in microbiology*, 7, 1934.
- Merve, Ö., Özyurt, G., & Harsa, Ş. T. (2019). Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak-beyin aksına etkisi. *Akademik Gıda*, 17(2), 269-280.
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., & Rougeot, C. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes*, 2(4), 256-261.
- Nakakita, Y., Tsuchimoto, N., Takata, Y., & Nakamura, T. (2016). Effect of dietary heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 (SBL88™) on sleep: A non-randomised, double blind, placebo-controlled, and crossover pilot study. *Beneficial Microbes*, 7(4), 501-509
- Nasir, M., Trujillo, D., Levine, J., Dwyer, J. B., Rupp, Z. W., & Bloch, M. H. (2020). Glutamate systems in DSM-5 anxiety disorders: their role and a review of glutamate and GABA psychopharmacology. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 1186.
- Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2019). Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11(4), 1071-1085.
- Oleskin, A. V., Shenderov, B. A., & Rogovsky, V. S. (2017). Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 9(3), 215-234.
- Oleskin, A. V., Sorokina, E. V., & Shilovsky, G. A. (2021). Interaction of Catecholamines with Microorganisms, Neurons, and Immune Cells. *Biology Bulletin Reviews*, 11(4), 358-367.
- Oleskin, A. V., Zhilenkova, O. G., Shenderov, B. A., Amerhanova, A. M., Kudrin, V. S., & Klodt, P. M. (2014). Lactic-acid bacteria supplement fermented dairy products with human behavior-modifying neuroactive compounds. *J Pharm Nutr Sci*, 4, 199-206.
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*, 277, 32-48.
- Özoğul, F., Kuley, E., Özoğul, Y., & Özoğul, İ. (2012). The function of lactic acid bacteria on biogenic amines production by food-borne pathogens in arginine decarboxylase broth. *Food Science and Technology Research*, 18(6), 795-804.
- Parracho, H. M., Gibson, G. R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., & McCartney, A. L. (2010). A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 5(2), 69.

- Petroff, O. A. (2002). Book review: GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist*, 8(6), 562-573.
- Pokusaeva, K., Johnson, C., Luk, B., Uribe, G., Fu, Y., Oezguen, N., ... & Versalovic, J. (2017). GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterology & Motility*, 29(1), e12904.
- Seok, J. H., Park, K. B., Kim, Y. H., Bae, M. O., Lee, M. K., & Oh, S. H. (2008). Production and characterization of kimchi with enhanced levels of  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Food Science and Biotechnology*, 17(5), 940-946
- Sharma, H., & Bajwa, J. (2022). Approach of probiotics in mental health as a psychobiotics. *Archives of Microbiology*, 204(1), 1-7.
- Sharma, R., Gupta, D., Mehrotra, R., & Mago, P. (2021). Psychobiotics: The Next-Generation Probiotics for the Brain. *Current microbiology*, 1-15.
- Sharma, P., Singh, N., Singh, S., Khare, S. K., Nain, P. K. S., & Nain, L. (2022). Potent  $\gamma$ -amino butyric acid producing psychobiotic *Lactococcus lactis* LP-68 from non-rhizospheric soil of *Syzygium cumini* (Black plum). *Archives of Microbiology*, 204(1), 1-11.
- Sahab, N. R., Subroto, E., Balia, R. L., & Utama, G. L. (2020).  $\gamma$ -Aminobutyric acid found in fermented foods and beverages: current trends. *Heliyon*, 6(11), e05526
- Siragusa, S., De Angelis, M., Di Cagno, R., Rizzello, C. G., Coda, R., & Gobbetti, M. (2007). Synthesis of  $\gamma$ -aminobutyric acid by lactic acid bacteria isolated from a variety of Italian cheeses. *Applied and environmental microbiology*, 73(22), 7283-7290.
- Sokovic Bajic, S., Djokic, J., Dinic, M., Veljovic, K., Golic, N., Mihajlovic, S., & Tolinacki, M. (2019). GABA-producing natural dairy isolate from artisanal zlatar cheese attenuates gut inflammation and strengthens gut epithelial barrier in vitro. *Frontiers in microbiology*, 10, 527.
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain research*, 1693, 128-133.
- Stromeck, A., Hu, Y., Chen, L., & Ganzle, M. G. (2011). Proteolysis and bioconversion of cereal proteins to glutamate and  $\gamma$ -aminobutyrate (GABA) in rye malt sourdoughs. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(4), 1392-1399.
- Sun, T., Zhao, S., Wang, H., Cai, C., Chen, Y., & Zhang, H. (2009). ACE-inhibitory activity and gamma-aminobutyric acid content of fermented skim milk by *Lactobacillus helveticus* isolated from Xinjiang koumiss in China. *European Food Research and Technology*, 228(4), 607-612.
- Tanous, C., Chambellon, E., Sepulchre, A. M., & Yvon, M. (2005). The gene encoding the glutamate dehydrogenase in *Lactococcus lactis* is part of a remnant Tn 3 transposon carried by a large plasmid. *Journal of bacteriology*, 187(14), 5019-5022.
- Toro-Barbosa, D., Hurtado-Romero, A., Garcia-Amezquita, L. E., & Garcia-Cayuela, T. (2020). Psychobiotics: Mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*, 12(12), 3896.

- Yalçınkaya, S., Kılıç, G. B., & Çakmakçı, A. G. K. (2019). The importance of gamma aminobutyric acid produced by lactic acid bacteria. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 7(8), 1094-1099.
- Yamamura, S., Morishima, H., Kumano-go, T., Suganuma, N., Matsumoto, H., Adachi, H., ... & Takeda, M. (2009). The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects. *European journal of clinical nutrition*, 63(1), 100-105.
- Yang, S. Y., Lü, F. X., Lu, Z. X., Bie, X. M., Jiao, Y., Sun, L. J., & Yu, B. (2008). Production of  $\gamma$ -aminobutyric acid by *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* Y2 under submerged fermentation. *Amino acids*, 34(3), 473-478.
- Yu, L., Han, X., Cen, S., Duan, H., Feng, S., Xue, Y., ... & Chen, W. (2020). Beneficial effect of GABA-rich fermented milk on insomnia involving regulation of gut microbiota. *Microbiological research*, 233, 126409.
- Zareian, M., Ebrahimpour, A., Mohamed, A. K. S., & Saari, N. (2013). Modeling of glutamic acid production by *Lactobacillus plantarum* MNZ. *Electronic Journal of Biotechnology*, 16(4), 12-12.
- Zou, R., Tian, P., Xu, M., Zhu, H., Zhao, J., Zhang, H., ... & Wang, G. (2021). Psychobiotics as a novel strategy for alleviating anxiety and depression. *Journal of Functional Foods*, 86, 104718.