

SAĞLIKTA YENİ NESİL TEKNOLOJİLER

Editör
Can ÖZLÜ

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-649-5

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Sağlıkta Yeni Nesil Teknolojiler

Yayıncı Sertifika No

25465

Editör

Can ÖZLÜ

Baskı ve Cilt

Göktaş Ofset

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Bisac Code

MED026000

DOI

10.37609/akya.1101

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Teknolojinin hızla geliştiği günümüzde gerek sağlık bilimleri içerisinde gerek sağlık bilimleri dışı başlıca bilişim, mekatronik, elektronik ve diğer disiplinlerde geliştirilen bazı teknolojilerin sağlık alanındaki kullanımına yönelik gelecekteki açılımları bu kitabın başlıca konusudur.

Yapay zekanın sağlıkta kullanımından, insansız hava taşıtlarına, robotik cerrahiden teletıbbı, kök hücreden, hücrenel ve moleküler tıbbı birçok alanda gelişen teknolojinin sağlık alanındaki ihtiyaçlara ne kadar cevap verebileceği, tasarım ve mühendislik esasları, finansal olarak uygulanabilirlikleri ve üretim süreçleri, konusunda tecrübeli yazarlar tarafından, okuyuculara farklı perspektiflerden bakış açısı kazandırılması amacıyla yazılmıştır.

Doku ve organ üretimi, biyo-yazıcılar, kök hücre uygulamaları, hücrenel ve moleküler tıp ve kişiye özel tedaviler incelenerek, gelecekte sağlık hizmetleri sektörel açılımları ile endüstri-finas-sağlık uygulamaları arasındaki dengede ulaşacağı nokta değerlendirilmektedir.

Tanı ve tedavi amacıyla kullanılmakta olan tıbbi görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve bunların yazılımsal uygulamalar ile entegrasyonu, yapay zeka, artırılmış ve sanal gerçeklik uygulamaları ve teletıp başlığı altında uzaktan erişimli sağlık hizmetlerinin sağlayacağı kolaylıklar ve tıp eğitimindeki yeri tartışılmaktadır.

Dünya genelinde sağlık teknolojilerine yatırımın arttığı ve harcamaların petrol ve silah sanayisini geçmiş olduğu bir dönemde ölkemizdeki meraklı zihinlere, öğrencilere, akademisyenlere, yatırımcılara yeni nesil sağlık teknolojilerindeki gelişmeleri yakından takip etmede ve hatta üretici olma konusunda bu kitabın bir ilham kaynağı olacağına inanmaktayım.

Can ÖZLÜ



İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Sağlık Sektöründe Yerli Üretimi Artırma Çalışmaları.....1 <i>Mehmet ATASEVER</i>	1
Bölüm 2	Tıbbi Cihaz Teknolojileri ve Ülkemizdeki Yeri.....9 <i>Savaş NEHRİ</i> <i>Salih YALÇIN</i>	9
Bölüm 3	Yerli ve Milli İlk Sağlık Dronu Hızır Sağlık Dronu27 <i>Can ÖZLÜ</i> <i>Hilmi Sefa YANGAL</i> <i>Sami Engin MUZ</i> <i>Hasan ALPAY</i> <i>Uğur SİVRİKAYA</i> <i>Deniz FEYYAZ</i>	27
Bölüm 4	Sağlıkta Yapay Zeka37 <i>Merve Ayyüce KIZRAK</i>	37
Bölüm 5	Sağlıkta AR ve VR Teknolojileri57 <i>Yusuf YEŞİL</i>	57
Bölüm 6	Oftalmoloji’de Yapay Zekâ Teknolojisi.....67 <i>Türkey KART</i> <i>Nilüfer KÖYLÜOĞLU</i>	67
Bölüm 7	İnme Rehabilitasyonunda Sanal Gerçeklik Uygulamaları.....81 <i>Aynur METİN TERZİBAŞIOĞLU</i>	81
Bölüm 8	Ürolojide Sanal Gerçeklik Uygulamaları ve 3 Boyutlu Medikal Teknolojilerin Kullanımı91 <i>Mehmet EZER</i> <i>Emre HURİ</i>	91
Bölüm 9	Teletıp101 <i>Muhammed İkbâl ŞAŞMAZ</i>	101
Bölüm 10	Geleceğin Hastaneleri -Dijital Hastaneler 111 <i>Anıl UÇAN</i>	111
Bölüm 11	5G Remote Surgery (5G Uzaktan Cerrahi) 119 <i>Oktay ÖZMAN</i>	119
Bölüm 12	Kök Hücre Tedavileri Dünyü, bugünü ve yarını..... 125 <i>İbrahim EKER</i>	125
Bölüm 13	Kornea Doku Mühendisliği 137 <i>Ali Rıza Cenk ÇELEBİ</i>	137
Bölüm 14	Hipek (Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi)..... 161 <i>Selçuk GÜLMEZ</i>	161

Bölüm 15	Göğüs Hastalıklarında Endobronşiyal Ultrasonografinin Kullanımı177 <i>Ruşen UZUN</i>
Bölüm 16	Robotik Rehabilitasyon187 <i>Kübra USTAÖMER</i>
Bölüm 17	Radyoloji'nin Dünü, Bugünü, Yarını: Radyoloji Nereye Gidiyor ? Radyoloji'de Yapay Zekanın Yeri.....203 <i>Hüseyin Alper KIZILOĞLU</i>
Bölüm 18	Renkli MR217 <i>Nevit Dilmen</i>
Bölüm 19	Tıbbi Görüntülemede Üç Boyutlu Yazıcı Kullanımı231 <i>Ali Ege TERZİBAŞIOĞLU</i>
Bölüm 20	Nörolojik Hastalıklarda Derin Beyin Stimulasyonu Tedavisi247 <i>Nazan ŞİMŞEK ERDEM</i>
Bölüm 21	Beyin ve Sinir Cerrahisi'nde İntraoperatif Gerçek Zamanlı Nörokavuzlama Yöntemleri.....263 <i>Türker KARANCI</i>
Bölüm 22	Perkütan Nefrolitotomide Perkütan Girişe Yardımcı Yeni Teknolojiler275 <i>Abdullah ERDOĞAN</i> <i>Salih POLAT</i>
Bölüm 23	Tek-Port Robot-Yardımlı Radikal Prostatektomi.....289 <i>Ali YILDIZ</i> <i>Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ</i>
Bölüm 24	Jinekolojik Genital Estetik Uygulamalarında Cerrahisiz Teknolojiler299 <i>Deniz BALSAK</i>
Bölüm 25	Jinekolojik Cerrahide Laparoskopinin Rolü.....313 <i>Ahmet YILDIZBAKAN</i>
Bölüm 26	Kanser Metilasyon Analizlerinde MS-HRM Yönteminin Kullanımı335 <i>Ebubekir DİRİCAN</i>
Bölüm 27	Kodlamayan RNA'lar Dünyası: Tıptaki Yeri, Önemi ve Geleceği345 <i>Levent ELMAS</i> <i>Mücahit SEÇME</i>
Bölüm 28	Yapay Zeka ve Diş Hekimliği.....361 <i>Gözde SERİNDERE</i> <i>Ceren AKTUNA BELGİN</i>
Bölüm 29	İn Vitro Yeni Nesil Hücre Kültürü: Üç Boyutlu Kültür, Sferoidler ve Organoidler369 <i>Emine TURAL</i>
Bölüm 30	Doku Yapıştırıcıları: Mevcut Durum ve Yeni Trendler379 <i>Ayça BAL ÖZTÜRK</i> <i>Emine ALARÇİN</i>

Bölüm 1

SAĞLIK SEKTÖRÜNDE YERLİ ÜRETİMİ ARTIRMA ÇALIŞMALARI

Mehmet ATASEVER¹

GİRİŞ

Sağlık sektörü Türkiye'nin en önemli cari açık kalemlerinden birisidir. Bu handikabın giderilmesi ve sağlık sektöründe yerli üretimin artırılması için son yıllarda önemli çalışmalar yapılmış ve konu ile ilgili mevzuatlar oluşturulmuştur.

Sağlık sektörünün dünya çapındaki Ar-Ge harcamaları her yıl artarak, hızlı teknolojik gelişmeler ile beraber eskiden tedavi edilemez olarak görülen birçok hastalık bugün tedavi edilebilir hale gelmiştir. Ülkemizde de 11. Kalkınma Planı ile biyoteknolojik ilaçlar gibi yüksek teknoloji gerektiren alanlar başta olmak üzere Ar-Ge, üretim, nitelikli insan kaynağı ve mevzuat konularında gerekli ekosistem oluşturulacağı; Ar-Ge faaliyetlerinin artırılması amacıyla, altyapı ve yetkinliklerin geliştirileceği açıklanmıştır².

Son yıllarda yüksek katma değerli ürün üretebilen, küresel pazarlara ürün ve hizmet sunabilen ve yurtiçi ilaç ve tıbbi cihaz ihtiyacının daha büyük bir kısmını karşılayabilen bir üretim yapısına geçilmesi amacıyla sektörün yerelleştirilmesi ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir³;

Bu alanda yürütülen en önemli projelerden biri **Türkiye Aşı Yerlileştirme Projeleri'dir**.

Türkiye'nin çocukluk çağı aşı takvimimizde 13 hastalığa karşı aşı bulunmaktadır. Bulk olarak getirilip formülasyonu, dolum ve paketleme işlemi Ülkemizde yapılan aşılardır⁴;

¹ Kamu İhale Kurumu Kurul Üyesi, mhatasever@gmail.com

² 11. Kalkınma Planı

³ Bağcı H., Atasever M. (2019), 2002-2019 Türkiye İlaç Sektörü Analizi ve 2023 Vizyonu

⁴ Bağcı H., Atasever M. (2019), 2002-2019 Türkiye İlaç Sektörü Analizi ve 2023 Vizyonu

nüşümüne yeterli katkıyı sağlayamadığı için, mevcut sanayi işbirliği vprogramı modelinin tüm kurum ve kuruluşlar tarafından uygulanabilecek bir yapıya kavuşturulması ve sanayi işbirliği programı uygulamalarının yaygınlaştırılması amacıyla yeni bir uygulama modelinin geliştirilmesi ve mevzuat düzenlemesinin yapılması ihtiyacının hâsıl olmuştur¹².

Bu kapsamda icra edilen çalışmalar neticesinde “**Sanayi İşbirliği Projelerinin Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik**” Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı (STB) tarafından hazırlanmış ve 17 Şubat 2018 tarihli 30335 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Cumhurbaşkanlığı sistemini müteakip Cumhurbaşkanımız Sayın Recep Tayyip Erdoğan’ın imzasıyla 17 Şubat’ta Resmî Gazete’de yayımlanarak devreye sokulan Sanayi İşbirliği Projelerinin Uygulanması İlişkin Yönetmelik yürürlükten kaldırılarak, 16 Ağustos 2018 tarih 30511 Sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Sanayi İşbirliği Usul ve Esasları yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

- 11. Kalkınma Planı <http://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2019/07/OnbirinciKalkinmaPlani.pdf> (Erişim Tarihi; 15. 10. 2018)

KAYNAKLAR

1. 11. Kalkınma Planı <http://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2019/07/OnbirinciKalkinmaPlani.pdf> (Erişim Tarihi; 15. 10. 2018)
2. Bağcı H.,Atasever M. (2019), 2002-2019 Türkiye İlaç Sektörü Analizi ve 2023 Vizyonu, ISBN;978-605-7846-80-8, Nobel Yayınevi, Ankara
3. Atasever, M. (2019), “Kamu ve Özel Sağlık İşletmelerinde Satınalma, Tedarik Zinciri,Lojistik Stok,Depo Ve Taşınır Yönetimi”, ISBN;978-605-81384-3-8, Ankara
4. 1 no’lu Cumhurbaşkanlığı Kar. Md./514, Resmî Gazete Tarih - Sayı: 10/7/2018 – 30474
5. 4 no’lu Cumhurbaşkanlığı Kar. Md./514, Resmî Gazete Tarih - Sayı: 15/7/2018 – 30479
6. 5018 Sayılı Kamu Mali Yönetimi Ve Kontrol Kanunu, Kabul Tarihi : 10/12/2003 R.G. : Tarih : 24/12/2003 Sayı : 25326
7. 4734 Kamu ihale kanunu (2002). Resmî Gazete, 4 Ocak 2002
8. <http://www.aso.org.tr/sanayi-isbirligi-projelerinin-uygulanmasina-iliskin-yonetmelik/> (Erişim Tarihi; 15. 10. 2018)
9. Sanayi İşbirliği Projelerinin Uygulanmasına İlişkin Usul Ve Esaslar, Resmî Gazete Sayısı: 30511, Tarihi: 16.08.2018
10. no’lu Cumhurbaşkanlığı Kar. Md./514, Resmî Gazete Tarih - Sayı: 10/7/2018 – 30474
11. 4734 Kamu ihale kanunu (2002). Resmî Gazete, 4 Ocak 2002

¹² aso.org.tr

Bölüm 2

TIBBİ CİHAZ TEKNOLOJİLERİ VE ÜLKEMİZDEKİ YERİ

Savaş NEHRİ¹
Salih YALÇIN²

GİRİŞ

Geçmişten günümüze kadar insanların sağlık ihtiyaçları giderek artmaktadır. Bu doğrultuda hastalıkların tanı, teşhis ve tedavileri için gerekli olan hizmetlerin daha hızlı ve kaliteli hizmet sunulması için tasarlanan tıbbi yönelimli bütün tıbbi cihazların önemi artmaktadır. Böylelikle Tıbbi cihazların insan hayatı için giderek önem kazandığı bir gelişime ve ticarete dönüşmektedir. Dünyada ve ülkemizdeki tıbbi cihazlar hakkında tarihçesi, yenilikleri, teknolojik süreçleri, hibe destek programları, pazar payı konuları önem arz etmektedir.

Dünyada tıbbi cihaz sektörün tarihçesi mağaralarda bulunan çakmak taşından yapılmış bıçak biçimindeki cerrahi aletler ve trepane (tedavi veya büyü amacıyla canlı bir insanın kafatasında keskinleştirilmiş bir aletle delik açma, kafatasından bir kemik parçası çıkartma işlemi) edilmiş kafatasları, bize bazı ilkel tıbbi müdahalelerin yapılmış olabileceğini düşündürmektedir. Aydınlanma Çağı'nın başlamasıyla tıpta biyopsi, görüntüleme teknolojileri, endüstriyel tıbbi cihaz teknolojilerinde ve birçok tıbbi cihaz sektörünün alt başlıklarında gelişimler yaşanmıştır. Böylelikle tıbbi cihazların gelişim süreçlerine başlanmıştır (1).

Dünyada tıbbi cihazlar, insanın yaşayabileceği her konum için geçerli olabilecek bir ticari pazar payına sahip bir sektördür. 2010 yılı itibari ile Dünya tıbbi cihaz pazarı 250 Milyar ABD Dolarını aşan bir büyüklüğe ulaşmıştır. Tıbbi cihaz pazarı büyüklüğüne göre sıralandığında, 2010 yılında Dünyadaki en büyük pazarlar sırasıyla; ABD, Japonya, Almanya, Fransa, İngiltere, İtalya, Çin, Kanada, Rusya, İspanya ve İsviçre'dir (2).

¹ Biyomedikal Mühendisi, ANSATEK Sağlık Teknolojileri, savasnehri@ansatek.com.tr

² Biyomedikal Mühendisi, ANSATEK Sağlık Teknolojileri, salihyalcin@ansatek.com.tr

tarafından hibe programları ve proje istatistikleri gösterilmiştir. TÜBİTAK ve KOSGEB desteklerinin giderek artırılması gerektiği gözlenmiştir. Ülkemizde biyomedikal mühendisliğinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Üretime odaklı büyümenin önemi gün yüzüne çıkmaktadır. Aselsan manyetik rezonans cihazı üzerindeki çalışmaları ve TÜBİTAK destekli projeler sektörün geleceği için umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. KİPER M., BAYHAN D., KARACA İ. (Ağustos,2018), DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜ VE STRATEJİ ÖNERİSİ. İşkur Matbaacılık Kağ. SAN ve Tic. Ltd. Şti., Yayın No; TTGV - T/2013/002, ISBN; 978-975-95878-9-5, ANKARA "<https://ttgv.org.tr/content/docs/tibbi-cihaz-sektoru-ve-strateji-onerisi-3.pdf>" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
2. ERTUĞRUL E., KÜÇÜKKİREMİTÇİ O., GENÇ Ö. (Ağustos,2013), TR 72 BÖLGESİ (KAYSERİ, SİVAS, YOZGAT) SAĞLIK SEKTÖRÜNE YÖNELİK İMALAT SANAYİ RAPORU, ORAN (Orta Anadolu Kalkınma Ajansı), ANKARA "http://www.oran.org.tr/images/dosyalar/20190523172313_0.pdf" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
3. Yased Uluslararası Yatırımcılar Derneği ve Deloitte (Haziran,2012), Türkiye sağlık sektörü raporu "https://www.yased.org.tr/ReportFiles/2013/TURKYE_SALIK_SEKTORU_RAPORU.pdf" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
4. Resmi Gazete (07.06.2011), TIBBİ CİHAZ YÖNETMELİĞİ, Resmi Gazete Sayısı:27957 "<http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.15023&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=t%C4%B1bbi%20cihaz%20y%C3%B6n>" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
5. ATASEVER M., ÖRNEK M., KARACA Z. (Mayıs,2017), TÜRKİYE'DE TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNÜN GELİŞİMİ VE SAĞLIK SİSTEMİNE ETKİSİ ÇALIŞTAYI RAPORU, SAĞLIK-SEN YAYINLARI - 41 ISBN; 978-605-87841-4-7, ANKARA "https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=pQ5_DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA4&dq=SA%20C4%9ELIK+S%-C4%B0STEM%20C4%B0NE+ETK%20C4%B0S%20C4%B0+%20C3%87ALI%20C5%9ETAYI+RAPORU&ots=YXvbYdj23F&sig=n60cscsfjdnbH4FeTcuUe1j5nnQ&redir_esc=y#v=onepage&q=SA%20C4%9ELIK%20S%20C4%B0STEM%20C4%B0NE%20ETK%20C4%B0S%20C4%B0+%20C3%87ALI%20C5%9ETAYI%20RAPORU&f=false" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, TÜRKİYE TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜ STRATEJİ BELGESİ VE EYLEM PLANI,2016-2020 "<https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/TibbiCihaz/ProjeveStrateji/T-C4%B1bbi%20Cihaz%20Sekt%20C3%B6r%20Stratejisi%20Belgesi%20ve%20Eylem%20Plan-C4%B1%2025.11.2015.pdf>" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, TÜRKİYE TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜ STRATEJİ BELGESİ VE EYLEM PLANI,2017-2021 "http://www.dissiad.org.tr/upload/dokumanlar/Tibbi_Cihaz_Sektor_Stratejisi_Belgesi_ve_Eylem_Planı_2017_2021_.pdf" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
8. T.C. KALKINMA BAKANLIĞI, TIBBİ CİHAZ VE TIBBİ MALZEME ÇALIŞMA GRUBU RAPORU, ONUNCU KALKINMA PLANI,2014-2018 "<http://www.seis.org.tr/docs/daha-cok-uretmeliyiz/kalkinma-plani/tibbi-cihaz-ve-tibbi-malzeme-calisma-grubu-raporu.pdf>" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
9. KOÇAK O., KOÇOĞLU A., TELATAR Z., Türkiye'de Biyomedikal Mühendisliği Eğitimi, Uygulamaları ve İstihdam Zorunluluğu, TMMOB ELEKTRİK MÜHENDİSLERİ ODASI "http://www.emo.org.tr/ekler/74980c7bece6a01_ek.pdf" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
10. KOÇAK O., EROĞLU O., TELATAR Z., Türkiye'de Biyomedikal Mühendisliği Eğitimi ve İhtiyacı, TMMOB ELEKTRİK MÜHENDİSLERİ ODASI ANKARA ŞUBESİ HABER BÜLTEN 2008/6 "http://www.emo.org.tr/ekler/1f0e10db2440d22_ek.pdf?dergi=542" (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
11. Yrd. Doç. Dr. Çamurcu Y., Prof. Dr. Alsan S., TÜRKİYE'DE VE DÜNYADA BİYOMEDİKAL

- MÜHENDİSLİK VE BİYOMEDİKAL CİHAZ TEKNOLOJİSİ EĞİTİMİ, M Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi YU: 1998, Sayı: 10 Sayfa: 51-58 “<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2051>” (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
12. ASELSAN, ASELSAN SAĞLIK TEKNOLOJİLERİ (2017), UGES T001/04 “https://www.aselsan.com.tr/Saglik_Teknolojileri_1711.pdf” (15/10/2019 tarihinde erişildi.)
 13. KÖKSAL Ö., ÖNEN O. (MAYIS-2019), Aselsan Araştırma Merkezi – AR-GE ve Yenilikçilik Çalışmaları, MÜHENDİS ve MAKİNA “https://www.mmo.org.tr/sites/default/files/aselsan_ARGE.pdf” (15/10/2019 tarihinde erişildi.)

Bölüm 3

YERLİ ve MİLLİ İLK SAĞLIK DRONU HIZIR SAĞLIK DRONU

Can ÖZLÜ¹

Hilmi Sefa YANGAL²

Sami Engin MUZ³

Hasan ALPAY⁴

Uğur SİVRİKAYA⁵

Deniz FEYYAZ⁶

GİRİŞ

Yüksek teknolojik gelişimler tüm meslek gruplarında ilk önce, önceliği insan hayatını korumak ve kurtarmak olan sağlık alanında uygulama alanı bulmaktadır. Dronların ve İnsansız Hava Araçlarının (İHA) sağlık alanında kullanımları, dünyada ilgi çeken güncel teknolojik konulardan biridir ve güncel teknolojik konulardan birisidir.

Sağlık Alanında Drone Kullanımı

Sanayi, kamu, eğlence sektörü, tarım, güvenlik ve günlük yaşantıdaki teknolojik ürünlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte sağlık alanında son 5 yıl içinde hızla artan sağlık kullanımı göze çarpmaktadır (1-3).

Medikal alanda drone kullanımı pek çok farklı alt başlıkta değerlendirilmelidir (Tablo-1). Bunların arasında hava fotoğrafçılığı, arama kurtarma, ekspres kargoculuk ve hastalık yönetimi, arama kurtarma operasyonları, hava kontrol trafiği yönetimi yer bulmaktadır.

¹ Dr. Öğr Üyesi, Kütahya S.B.Ü., İç Hastalıkları AD, Hematoloji cozlu20@gmail.com

² Makine Mühendisi, İHA Pilotu, sefa92.sy@gmail.com

³ Uzman Doktor, S.B.Ü. Erzurum B.E.A.H. KBB, enginmuz@gmail.com

⁴ Uzman Doktor, Tortum Devlet Hastanesi İç Hastalıkları, hasan_alpay@yahoo.com

⁵ Hemşire, Kütahya SBÜ, MEKUT Kurucu Başkanı, ugursivrikaya95@gmail.com

⁶ Antalya UMKE, İHA Eğitmeni, Antalya UMKE, feyyazsarigol@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Shafian, S., Rajan, N., Schnell, R, et al. (2018) Unmanned aerial systems-based remote sensing for monitoring sorghum growth and development. PLoS ONE, (13), e0196605.
2. Beretta F, Shibata H., Cordova R. et al.(2018) Topographic modelling using uavs compared with traditional survey methods in mining. REM Int. Eng. J. (71) 463–470.)
3. Rangel, R.K., Terra, A.C. (2018) Development of a surveillance tool using UAV's. In Proceedings of the 2018 IEEE Aerospace Conference, Big Sky, MT, USA, pp. 1–11.
4. The blood cold chain : guide to the selection and procurement of equipment and accessories. Department of Blood Safety and Clinical Technology World Health Organization Geneva ISBN 92 4 154579 8 Printed: November 2002)
5. <https://www.technologyreview.com/s/608696/zipline-expands-drone-delivery-of-medical-supplies/> (accessed Oct 2019)
6. <https://www.technologyreview.com/s/608034/blood-from-the-sky-ziplines-ambitious-medical-drone-delivery-in-africa/> (accessed Oct 2019)
7. Amukele T, Ness PM, Tobian AA et al.Drone transportation of blood products. Transfusion. 2017 Mar;57(3):582-588. doi: 10.1111/trf.13900. Epub 2016 Nov 11.
8. Amukele TK, Street J, Carroll K et al. drone Transport of Microbes in Blood and Sputum Laboratory Specimens. J Clin Microbiol. 2016 Oct;54(10):2622-5. doi: 10.1128/JCM.01204-16. Epub 2016 Aug 17.
9. Amukele TK, Hernandez J, Snozek CLH et al., Drone Transport of Chemistry and Hematology Samples Over Long Distances. 2017 Nov 2;148(5):427-435. doi: 10.1093/ajcp/aqx090.
10. Glauser W. Blood-delivering drones saving lives in Africa and maybe soon in Canada. CMAJ. 2018 Jan 22;190(3):E88-E89. doi: 10.1503/cmaj.109-5541.
11. Hematolojide Güncel Yaklaşımlar Akademisyen Yayınevi 2019 ISBN 978-605-258-379-1
12. <https://www.aa.com.tr/tr/turkiye/kana-ihhtiyac-duyanlarin-imdadina-hizir-gibi-yetisecek/1345017> (accessed Oct 2019)
13. Chuang C.C., Rau J.Y., Lai M.K etal. (2018): Combining Unmanned Aerial Vehicles, and Internet Protocol Cameras to Reconstruct 3-D Disaster Scenes During Rescue Operations, Prehospital Emergency Care, DOI: 10.1080/10903127.2018.1528323
14. Ministry of Defence. Strategic trends programme; the future operating environment 2035. 16, 2015.
15. McLean W. Drones are cheap, soldiers are not: a cost-benefit analysis of war. The Conversation, The Conversation US, Inc. 2014;25 <http://theconversation.com/drones-are-cheap-soldiers-are-not-a-cost-benefit-analysis-of-war-27924>
16. Unmanned military aircraft; attack of the drones. 2009 The Economist, Technology Quarterly. <http://www.economist.com/node/14299496> (accessed Oct 2017)

Bölüm 4

SAĞLIKTA YAPAY ZEKA

Merve Ayyüce KIZRAK¹

GİRİŞ

Bilgisayar bilimleri alt konusu olarak incelenmesine rağmen yapay zeka kavramı teknolojik ilerlemelerle birlikte hayatımızın hemen her alanına entegre olmuş durumdadır. Yapay zekanın başlıca çalışma konuları arasında sağlık sektörü bulunuyor olmasının yanı sıra, sağlık uygulamaları için de yapay zeka çözümleri artık vazgeçilmez hale gelmiştir. Her geçen gün araştırma geliştirme çalışmalarının devam ettiği bir alan olup, daha nice yol alınması gerekmektedir. Sağlıkta yeni nesil teknolojiler kitabının, sağlıkta yapay zeka bölümünde yapay zekanın ne olduğu ve güncel yapay zeka uygulamaları hakkında teknik içerikler özetlenmektedir. Sağlık alanındaki uygulamalarına değinilmekle beraber, erken tanı ve karar destek sistemleri, yaşam boyu bakım hizmetleri, araştırma ve eğitim konuları ele alınmaktadır. Tüm pozitif gelişmelerin yanında karşılaşılan kısıtlar ve zorluklar üzerinde de durulmaktadır. Bu bölüm ile; hızlı, başarılı, yansız ve insan odaklı, yapay zeka ile güçlendirilmiş sağlık uygulamaları hakkında bir vizyon kazandırılması amaçlanmaktadır.

MOTİVASYON

Yapay zeka (YZ) kavramı 20. yüzyılda yaşadığı iniş çıkışlarla bugüne varmış ve farkında olalım ya da olmayalım hayatımızın önemli bir parçası haline gelmiştir. Günümüzden yaklaşık 70 yıl geriye gidildiğinde Alan Turing'in baş rolünü üstlendiği ve devamında Marvin Minsky, John McCarthy ve Claude Shannon'un da yer aldığı on bilim adamının katkı sağladığı Dartmouth Yapay Zeka Araştırma Projesi² konu ile ilgili çalışmaların öncüsü olmuştur. 1950'li ve 60'lı yıllar genellikle

¹ Arş. Gör, Bahçeşehir Üniversitesi, merveayyuce.kizrak@eng.bau.edu.tr

² Dartmouth Yapay Zeka Yaz Araştırma Projesi 1956 yazında Rockefeller Vakfı tarafından desteklenen ve 'yapay zeka' kavramının ilk kez kullanıldığı çalışmadır.

TEŞEKKÜRLER

Bu kapsamlı kitabın ‘Sağlıkta Yapay Zeka’ bölümünü yazarken yorumları ve katkıları ile destekçi olan, bilime gönül vermiş kıymetli arkadaşlarım Ayça Fulya Üstüntanır Dede ile Başak Buluz’a ve doğal zekaları ile fikirlerini esirgemeyen herkese teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Rosenblatt F, The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*, 1958;65(6), 386-408.
2. Hubel D H, Wiesel T N, Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat’s visual cortex. 1962;160,106-154.
3. Minsky, M., Papert, S., (1969). *Perceptrons* Basım Yeri: MIT Press.
4. Fukushima K, Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. *Biological Cybernetics*, 1980;36(4)193–202.
5. Rumelhart D E, Hinton G E, Williams R J, Learning representations by back-propagating errors. *Nature*, 1986;323, 533–536.
6. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G E, ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. *Advances in Neural Information Processing Systems* 25, 2012;1, 1097-1105.
7. Nilsson N J, (2018). *Yapay Zeka Geçmişi ve Geleceği* (Mehmet Doğan) Basım Yeri: Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi
8. Turing A M, Computing machinery and Intelligence. *Mind*, 1950; 59, 43-460.
9. Stanford Üniversitesi (2019), *CS231n Convolutional Neural Networks for Visual Recognition* (<http://cs231n.stanford.edu/>)
10. Hinton G E, Osindero S, Teh Y, A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural Computation*. 2006;18, 1527-1554.
11. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A, (2018). *Derin Öğrenme* (Fatoş Yarman Vural, Ramazan Gökberk Cinbiş, Sinan Kalkan) Basım Yeri: Buzdağı Yayınevi
12. Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, ve diğ. Generative adversarial nets. *Advances in neural information processing systems*, 2014; 2672-2680.
13. Topol E J, High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*. 2019; 25, 44–56.
14. Barak A, Learning state space trajectories in recurrent neural networks. *Neural Computation*. 1989; 1, 263-269.
15. Kazemina S, Baur C, Kuijper A, ve diğ., GANs for Medical Image Analysis. *arXiv-Computer Vision and Pattern Recognition*, 2018.
16. PwC (2017), *What doctor? Why AI and robotics will define New Health* (<https://www.pwc.com/gx/en/industries/healthcare/publications/ai-robotics-new-health/ai-robotics-new-health.pdf>)
17. Frost and Sullivan, (2016), *Transforming healthcare through artificial intelligence systems*, (<https://www.saimah.org/transforming-healthcare-with-artificial-intelligence/>)
18. Wired (2016), *This AI software can tell if you’re at risk from cancer before symptoms appear*, (<https://www.wired.co.uk/article/cancer-risk-ai-mammograms>)
19. Kızrak, M A. (2017). *Akut Lenfosit Lösemisinin Çekirdek Sağrı Regresyonu Yöntemiyle Tanınması*. LAP LAMBERT Academic Publishing
20. Linn A, Microsoft Story Labs (2019), *How Microsoft computer scientists and researchers are working to ‘solve’ cancer*, (<https://news.microsoft.com/stories/computingcancer/>)
21. Fauw J D, ve diğ. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nature Medicine*, 2018; 24, 1342–1350.
22. Mendes D B, Silva N C, Skin Lesions Classification Using Convolutional Neural Networks in Clinical Images. *arXiv-Computer Vision and Pattern Recognition*, 2018.

23. Baur C, Albarqouni S, Navab N, Generating Highly Realistic Images of Skin Lesions with GANs. Springer International Publishing, 2018.
24. MIT Technology Review (2018), *Your next doctor's appointment might be with an AI*, (<https://www.technologyreview.com/s/612267/your-next-doctors-appointment-might-be-with-an-ai/>)
25. Topol E. (2019). *Deep Medicine*. Basic Books.
26. Köse H, ve diğ. iSign: An Architecture for Humanoid Assisted Sign Language Tutoring. Springer Tracts in Advanced Robotics, Intelligent Assistive Robots, 2015;157-184.
27. California Biomedical Research Association (2018). *New Drug Development Process*, (<https://ca-biomed.org/wp-content/uploads/2018/02/FS-DrugDevelop.pdf>)
28. General Electric Türkiye Blog (2019). *Tipta Yapay Zekâ Devrimi*, (<https://geturkiyeblog.com/tipta-yapay-zeka-devrimi/>)
29. South China Morning Post (2018). *Doctors said the coma patients would never wake. AI said they would- and they did*, (<https://www.scmp.com/news/china/science/article/2163298/doctors-said-coma-patients-would-never-wake-ai-said-they-would>)
30. The Economist (2017). *How voice technology is transforming computing*, (<https://www.economist.com/leaders/2017/01/07/how-voice-technology-is-transforming-computing>)
31. Futurism (2019). *IBM Just Made Its Cancer-Fighting AI Projects Open-Source*, (<https://futurism.com/the-byte/ibm-cancer-ai-open-source>)

Bölüm 5

SAĞLIKTA AR VE VR TEKNOLOJİLERİ

Yusuf YEŞİL¹

GİRİŞ

Giderek adını daha sık duymaya başladığımız sanal gerçeklik, artırılmış gerçeklik, karma gerçeklik gibi gerçeklik teknolojilerinin günlük hayatımızda daha fazla örneğini görmeye başladık. Özellikle gerçeklik kavramımızı sorgulatan, farklı deneyimleri gerçek dünyada gerçekçi bir şekilde deneyimleyen bu teknolojilere biraz daha yakından bakalım. Sağlık ile bu teknolojileri nasıl birlikte kullanabiliriz, hangi alanlarda çalışmalar yapılıyor beraber inceleyelim.

GERÇEKLIK NEDİR ?

Gerçeklik olarak adlandırdığımız kavram aslında insan beyninin beş duyu organımızdan gelen verileri işleyerek karar verdiği bir algıdır. Gerçeklik duyulara bağlı bir algı olması sebebiyle de simüle edilebilir bir kavramdır. Bu simülasyon için kullanılan günümüz popüler teknolojilerinden AR-VR-MR-XR-CR gibi teknolojiler beş duyu organımızdan gelen verileri (özellikle günümüzde ses,görüntü ve dokunma) taklit ederek kişiye farklı bir deneyim yaşatma üzerine kurgulanmıştır. Bu duyuları taklit edilerek oluşturulan yapay gerçekliklere kullanıcıların immer-siyon oranı ve zamanla bu gerçeklikten kopmak istememeleri gibi olası kötü sos-yolojik durum senaryoları için halen bilinmezlik söz konusu olsa da kullanıcıların çoğunluğunda sanal bir dünyayı deneyimleme ve orada gerçeklikten koparak bir süre vakit geçirme daha ağır basmaktadır.

Yeni Nesil Gerçeklik Teknolojileri

Günümüzde, birden bire ortaya çıkan sanal gerçeklik (VR), artırılmış gerçeklik (AR), karma gerçeklik (MR), genişletilmiş gerçeklik (XR), sinematik gerçeklik

¹ Dr., İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, Tıbbi Biyokimya ABD, yusuf.yesil@istanbul.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Aiello P, D'Elia F, Tore SD, Sibilio M. A Constructivist Approach to Virtual Reality for Experiential Learning. *LDM*. 2012;9(3):317-24. doi: 10.2304/elea.2012.9.3.317.
2. Flanagan B, Nestel D, Joseph M. Making patient safety the focus: crisis resource management in the undergraduate curriculum. *Med Educ*. 2004 Jan;38(1):56-66. PMID: 14962027.
3. Konstantinidis ST, Billis A, Wharrad H, Bamidis PD. Internet of Things in Health Trends Through Bibliometrics and Text Mining. *Stud Health Technol Inform*. 2017;235:73-7. PMID: 28423758.
4. Emory C, Maya G. VR and AR: Driving a Revolution in Medical Education & Patient Care. *EDUCAUSEREVIEW*; 2017 [September 2018];
5. Pirochchai P, Avery A, Laopaiboon M, Kennedy G, O'Leary S. Virtual reality training for improving the skills needed for performing surgery of the ear, nose or throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 (9). PMID: CD010198. doi: 10.1002/14651858.CD010198.pub2.
6. Slater M, Wilbur S. A Framework for Immersive Virtual Environments (FIVE): Speculations on the Role of Presence in Virtual Environments. *Presence: Teleoperators Virtual Environ*. 1997;6(6):603-16. doi: 10.1162/pres.1997.6.6.603.
7. Fox J, Arena D, Bailenson JN. Virtual Reality. *J Media Psychol*. 2009;21(3):95-113. doi: 10.1027/1864-1105.21.3.95.
8. Cummings JJ, Bailenson JN. How Immersive Is Enough? A Meta-Analysis of the Effect of Immersive Technology on User Presence. *Media Psychol*. 2016 2016/04/02;19(2):272-309. doi: 10.1080/15213269.2015.1015740.
9. Robertson GG, Card SK, Mackinlay JD. Non-Immersive Virtual Reality. *The IEEE Computer Society*; 1993.
10. Ramani S, Krackov SK. Twelve tips for giving feedback effectively in the clinical environment. *Med Teach*. 2012;34(10):787-91. PMID: 22730899. doi: 10.3109/0142159x.2012.684916.
11. Grigore CB. Haptic Feedback for Virtual Reality. 1999.
12. Faieza AA, Maryam M. A review of haptic feedback in virtual reality for manufacturing industry. *J Mech Eng Res*. 2009;40(1):68-71.
13. Pamungkas S, Ward K. Electro-Tactile Feedback System to Enhance Virtual Reality Experience. *IJCTE*. 2016;8(6):465-70.16
14. Pearce JM. An investigation of interactivity and flow: student behaviour during online instruction: The University of Melbourne; 2004.
15. Halfer D, Rosenheck M. Virtual education: is it effective for preparing nurses for a hospital move? *J Nurs Adm*. 2014;44(10):535-40.
16. Farra S. Effects of Disaster Training With and Without Virtual Simulation: University of Cincinnati; 2012.
17. Luigi Ingrassia P, Ragazzoni L, Careno L, Colombo D, Ripoll Gallardo A, Della Corte F. Virtual reality and live simulation: a comparison between two simulation tools for assessing mass casualty triage skills. *Eur J Emerg Med*. 2015;22(2):121-7.
18. Magnus U. Navigating using 360° Panoramic Video: Design Challenges and Implications. Stockholm, Sweden: Södertörn University; 2017.
19. Bailenson JN, Yee N, Blascovich J, Beall AC, Lundblad N, Jin M. The Use of Immersive Virtual Reality in the Learning Sciences: Digital Transformations of Teachers, Students, and Social Context. *J Learn Sci*. 2008 2008/02/15;17(1):102-41. doi: 10.1080/10508400701793141.
20. Churchill EF, Snowdon D. Collaborative virtual environments: An introductory review of issues and systems. *Virtual Real*. 1998 March 01;3(1):3-15. doi: 10.1007/bf01409793.
21. Deladisma AM, Cohen M, Stevens A, Wagner P, Lok B, Bernard T, et al. Do medical students respond empathetically to a virtual patient? *Am J Surg*. 2007 Jun;193(6):756-60. PMID: WOS:000246831400021
22. Gutierrez F, Pierce J, Vergara VM, Coulter R, Saland L, Caudell TP, et al. The effect of degree of immersion upon learning performance in virtual reality simulations for medical education.

- Stud Health Technol Inform. 2007;125:155-60.
23. Kalet AL, Song HS, Sarpel U, Schwartz R, Brenner J, Ark TK, et al. Just enough, but not too much interactivity leads to better clinical skills performance after a computer assisted learning module. *Med Teach*. 2012;34(10):833-9.
 24. Patel V, Aggarwal R, Osinibi E, Taylor D, Arora S, Darzi A. Operating room introduction for the novice. *Am J Surg*. 2012;203(2):266-75.
 25. Rich M. Watch a real cancer surgery streamed live in virtual reality. 2016 [2018 May 21];
 26. Beermann J, Tetzlaff R, Bruckner T, Schoebinger M, Muller-Stich BP, Gutt CN, et al. Three-dimensional visualisation improves understanding of surgical liver anatomy. *Med Educ*. 2010;44(9):936-40.

Bölüm 6

OFTALMOLOJİ'DE YAPAY ZEKÂ TEKNOLOJİSİ

Türkay KART¹
Nilüfer KÖYLÜOĞLU²

GİRİŞ

Oftalmoloji göz hastalıkları ve görme kusurlarının tanı ve tedavisiyle ilgilenen tıp bilimidir. 1850 yılında Helmholtz tarafından oftalmoskopun geliştirilmesi ile gözün iç yapılarının görülebilmesi (1); 1990 yılında Optik Koherens Tomografinin (OCT) klinikte kullanılmaya başlanması ile de ölçülebilmesi mümkün olmuştur (2).

Göz hastalıkları doğumsal ve edinsel, akut ve kronik, ön segment ve arka segment, pediyatrik ve geriyatrik, medikal ve cerrahi hastalıklar şeklinde ayrı ayrı sınıflandırılabilir. Akut hastalıklarda iyileşme için zamanla yarışmak, kronik hastalıklarda ise hastalıkla yaşama esnasında tahribat oluşumunu önlemek gereklidir.



Resim 1: Fundus muayenesi

¹ Department of Computing, Imperial College London, London, UK. t.kart@imperial.ac.uk

² Istinye University, Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Istanbul, Turkey. nilufer.koyluoglu@istinye.edu.tr

SONUÇ

Sonuç olarak, oftalmoloji dalı yapay zekâ teknolojisi sayesinde son yıllarda önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Geliştirilen uygulamalar için çeşitli metotlar üretilmiş ve bunlar farklı amaçlar doğrultusunda kullanılmıştır. Bu metotlar içinde bir derin öğrenme ağı olan evrişimli sinir ağları popülerlik kazanmış ve yüksek performans gösteren yapay zekâ modelleri ortaya çıkmıştır. Bu klinik modellerin, göz hastalıklarının hızlı ve etkili tanı ve tedavisinde ilerleyen yıllarda daha etkin hale gelmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tan SY, Shigaki D. Hermann von Helmholtz (1821-1894): inventor of the ophthalmoscope. *Singapore Med J.* 2006;47(5):359-60.
2. Optics and Photonics News (2016). OSA Centennial Snapshots: OCT and the Flowering of Biophotonics 2016. (29/10/2019 tarihinde https://www.osa-opn.org/home/articles/volume_27/september_2016/features/osa_centennial_snapshots_oct_and_the_flowering_of/ adresinden ulaşılmıştır.)
3. Sim DA, Mitry D, Alexander P, et al, The Evolution of Teleophthalmology Programs in the United Kingdom: Beyond Diabetic Retinopathy Screening. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2016, 10(2), 308–317. Doi: <https://doi.org/10.1177/1932296816629983>
4. Beratarrechea A, Lee AG, Willner JM, et al, The impact of mobile health interventions on chronic disease outcomes in developing countries: a systematic review. *Telemed J E Health.* 2014;20(1):75-82.
5. Hartnett ME, Key IJ, Loyacano NM, et al, Perceived barriers to diabetic eye care: qualitative study of patients and physicians. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(3):387-391.
6. Kapoor R, Walters SP, Al-Aswad LA, The current state of artificial intelligence in ophthalmology, *Survey of Ophthalmology*, 2019, 64 (2), 233-240, doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.09.002>.
7. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, et al, Artificial intelligence in retina, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018, 67, 1-29 doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.07.004>.
8. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future, *Stroke and Vascular Neurology* 2017;2: doi: 10.1136/svn-2017-000101
9. Ongsulee P, Artificial intelligence, machine learning and deep learning, 2017 15th International Conference on ICT and Knowledge Engineering (ICT&KE), Bangkok, 2017, 1-6. doi: 10.1109/ICTKE.2017.8259629
10. Patel VL, Shortliffe EH, Stefanelli M, et al. The Coming of Age of Artificial Intelligence in Medicine, *Artif Intelligence Med*, 2009, 46, 5-17
11. Buchanan BG, Shortliffe EH, Rule-based Expert Systems: the Mycin Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project, USC/Information Sciences Institute, Marina del Rey, CA 90292, U.S.A, 1984
12. Miller RA, Pople HE, Myers JD, Internist-1: an experimental computer-based diagnostic consultant for general internal medicine, *New England Journal of Medicine*, 1982, 307(8); 468-476
13. Bell MZ. "Why Expert Systems Fail." *The Journal of the Operational Research Society*, 1985, 36 (7), 613-619.
14. Vapnik VN. (2000), *The Nature of Statistical Learning Theory*, 2nd ed. New York: Springer
15. Bowd C, Goldbaum MH, Machine Learning Classifiers in Glaucoma, *Optometry and Vision Science*, 2008, 85(6), 396-405, doi: 10.1097/OPX.0b013e3181783ab6
16. Lu W, Tong Y, Yu Y, et al, Applications of Artificial Intelligence in Ophthalmology: General

- Overview, *Journal of Ophthalmology*, 2018, 2018 doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5278196>.
17. Mohri M, Rostamizadeh A, Talwalkar A, (2012), *Foundations of machine learning*. MIT Press
 18. Wang H, Ma C, Zhou L, A Brief Review of Machine Learning and Its Application, 2009 International Conference on Information Engineering and Computer Science, Wuhan, 2009, 1-4, doi: 10.1109/ICIECS.2009.5362936
 19. Simeone O, A Very Brief Introduction to Machine Learning With Applications to Communication Systems, *IEEE Transactions on Cognitive Communications and Networking*, 2018, 4(4), 648-664, doi: 10.1109/TCCN.2018.2881442
 20. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A (2016), *Deep Learning*. 1st ed.: MIT Press
 21. Hagan MT, Demuth HB, Beale MH, et. al (2014), *Neural network design* 2nd ed., Martin Hagan
 22. Rumelhart DE, Hinton GE. Williams RJ, Learning representations by back-propagating errors. 1986, *Nature* 323, 533-536
 23. Al-Saffar AAM, Tao H, Talab MA, Review of deep convolution neural network in image classification, 2017 International Conference on Radar, Antenna, Microwave, Electronics, and Telecommunications (ICRAMET), Jakarta, 2017, 26-31. doi: 10.1109/ICRAMET.2017.8253139
 24. Voulodimos A, Doulamis N, Doulamis A, et al., Deep Learning for Computer Vision: A Brief Review, *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2018, 2018, doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7068349>.
 25. Miotto R, Wang F, Wang S, et al., Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges, *Briefings in Bioinformatics*, 2018, 19(6), 1236-1246, doi: <https://doi.org/10.1093/bib/bbx044>
 26. Consejo A, Melcer T, Rozema JJ, Introduction to Machine Learning for Ophthalmologists, *Seminars in Ophthalmology*, 2019, 34(1), 19-41, doi: 10.1080/08820538.2018.1551496
 27. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al., A survey on deep learning in medical image analysis, *Medical Image Analysis*, 2017, 42, 60-88, doi: <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>.
 28. Caixinha M, Nunes S, Machine Learning Techniques in Clinical Vision Sciences, *Current Eye Research*, 2017, 42(1), 1-15, doi: 10.1080/02713683.2016.1175019
 29. Shorten, C, Khoshgoftaar, T.M. A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning, *J Big Data*, 2019, 6: 60. doi:<https://doi.org/10.1186/s40537-019-0197-0>
 30. Buda M, Maki A, Mazurowski MA, A systematic study of the class imbalance problem in convolutional neural networks. *Neural Networks*, 2018, 106; 249-259
 31. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al, Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs, *JAMA*, 2016, 316, 2402-2410
 32. Szegedy C, Vanhouke V, Ioffe S, et al., Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. 2015. <http://arxiv.org/pdf/1512.00567v3.pdf>.
 33. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211-2223. doi:10.1001/jama.2017.18152
 34. Lim G, Lee ML, Hsu W, et. al, Transformed representations for convolutional neural networks in diabetic retinopathy screening. In: MAIHA, Workshops at the Twenty-Eighth AAAI Conference on Artificial Intelligence. 2014; 34-38.
 35. Ian JG, Jean PA, Mehdi M, et al. Generative adversarial nets. NIPS. 2014.
 36. Alec R, Luke M, Soumith C. Unsupervised representation learning with deep convolutional generative adversarial networks. ICLR, 2016.
 37. Yi X, Walia E, Babyn P, Generative adversarial network in medical imaging: A review, *Medical Image Analysis*, 2019, 58, doi: <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.101552>.
 38. Costa P, Galdran A, Meyer MI, Mendonça A.M., Campilho A. (2017) Adversarial Synthesis of Retinal Images from Vessel Trees. In: Karray F, Campilho A., Cheriet F. (eds) *Image Analysis and Recognition*. ICIAR 2017. Lecture Notes in Computer Science, vol 10317. Springer, Cham
 39. Ronneberger O, Fischer P, Brox T, U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation, International Conference on Medical image computing and computer-assisted in-

- tervention, Springer, 2015, 234-241
40. Isola P, Zhu JY, Zhou T, et al., Image-to-image translation with conditional adversarial networks, November 2016. arXiv.org, arXiv: 1611.07004
 41. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, et al, Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning, Nat. Biomed. Eng.,2018, 2, 158-164
 42. Faes L, Wagner SK, Fu DJ, et al., Automated deep learning design for medical image classification by health-care professionals with no coding experience: a feasibility study, The Lancet Digital Health, 2019, 1(5), e232-e242, doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30108-6](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30108-6).

Bölüm 7

İNME REHABİLİTASYONUNDA SANAL GERÇEKLİK UYGULAMALARI

Aynur METİN TERZİBAŞIOĞLU¹

GİRİŞ

Sanal gerçeklik (SG) teknolojisinin tarihçesi 1950-60'lı yıllara dayanır. İlk defa Morton Heilig Sensorama adını verdiği cihazı icat ederek patent almıştır. İlk cihaz koku, stereo ses, koltuğun titreşimleri ve saçıdaki rüzgarı kullanarak yanılmayı yaratan üç boyutlu hareketli görüntü kullanarak gerçekliğin illüzyonunu sağlayan bir ila dört kişilik bir simülatördür (1,2). Jaron Lanier, sanal gerçeklik teriminin (SG) yaratıcısı olarak kabul edilir. Lanier ve Zimmerman, SG gözlükleri, eldiven ve diğer SG ürünlerini satan ilk şirketi kurmuştur (3).

Literatüre bakıldığında SG teriminin birden fazla tanımını bulabilirsiniz. SG; görsel, işitsel uyarı sağlayan cihazlara eklenen sanal ortam ile kullanıcı arasında iletişim sağlayan arayüzden oluşan, gerçeğine mümkün olduğunca benzetilmeye çalışılmış ortamların oluşturulması ve kişiye gerçekliği yaşıyormuş hissini vermeyi amaçlayan interaktif bilgisayar simülasyonları olarak tanımlanabilir (**Şekil-1,2**). Gerçeklik üç koordinat sistemi eksenine göre rotasyonun yanında ileri-geri, yukarı- aşağı, sağ-sol olmak üzere 6 yönde gerçekleşir. SG bu 6 yönde gerçekleştirilen hareketlerin özgürce yapılabilmesi ile karakterizedir (4) .

¹ Başasistan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Fizik tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, aynurmetin2001@yahoo.com

siyonu ve bağımsız aktiviteleri geliştirmede etkili olduğunu göstermiştir (FMD, Fuyl-Meyer değerlendirilmesi; WMFT, Wolf motor fonksiyon testi; MAL, motor aktivite log; BI, Barthel indeksi; MBI, modifiye Barthel indeksi; FIM, fonksiyonel bağımsızlık ölçümü) (35).

SONUÇ

Hızlı gelişen teknoloji, eğitimden sağlığa geniş bir alanda hizmet vermeye devam etmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları umut vericidir.

Sanal gerçeklik tedavisinin özellikle rehabilitasyon alanında kullanımı için iyi planlanmış randomize kontrollü kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. 01/06/2019 tarihinde <http://www.mortonheilig.com/InventorVR.html> adresinden ulaşılmıştır.
2. Brain 4 Train Erasmus + Project module 3: virtual reality in stroke rehabilitation session 1: Introduction to virtual reality, didactic unit
3. 01/06/2019 https://en.wikipedia.org/wiki/Jaron_Lanier adresinden ulaşılmıştır.
4. Suyanto EM, Angkasa D, Turaga H, et al. Overcome Acrophobia with the Help of Virtual Reality and Kinect Technology *Procedia Computer Science*, Volume 116, Issue undefined, 2017
5. Karahan AY, İnme rehabilitasyonunda sanal gerçeklik, *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2016;9(1):100-6
6. Gigante MA, Virtual reality: Enabling Technologies, Earnshaw RA, Gigante MA, Jones H, eds. *Virtual Reality systems*. 1st ed. London: Academic Press; 2014. p.15-29
7. Deutsch JE, Virtual reality and video games for stroke rehabilitation In: Stein J, Harvey RL, Winstein CJ et al. *Stroke recovery and rehabilitation*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2015. p.374-83
8. Swinnen E, Beckwée D, Meeusen R, et al, Does robot-assisted gait rehabilitation improve balance in stroke patients? A systematic review. *Top Stroke Rehabil*. 2014 Mar-Apr;21(2):87-100. doi: 10.1310/tsr2102-87.
9. Colomer C, Baldoví A, Torromé S, et al, Efficacy of Armeo® Spring during the chronic phase of stroke. Study in mild to moderate cases of hemiparesis. *Neurologia*. 2013 Jun;28(5):261-7. doi: 10.1016/j.nrl.2012.04.017. Epub 2012 Jun 23
10. Sherman WR, Craig AB, *Interface the virtual World. Understanding Virtual Reality-Interface, Application, and Design*. 1st ed. An Francisco CA: Elsevier; 2002. p.74-114
11. Asanowicz A, *Systemy rzeczywistości wirtualnej w architekturze, Architecturae et Artibus* vol. 4, no. 4, 2012
12. North MM, North SM, "Computer-Assisted and Web-Based Innovations in Psychology, Special Education, and Health. Chapter 6 *Virtual Reality Therapy*", Elsevier, 2016
13. Zinzow HM, Brooks JO, Rosopa PJ, et al, "Virtual Reality and Cognitive Behavioral Therapy for Driving Anxiety and Aggression in Veterans: A Pilot Study", *Cognitive and Behavioral Practice*, Elsevier, May 2018
14. Beidel DC, Frueh BC, Neer SM., et al. "Trauma management therapy with virtual-reality augmented exposure therapy for combat-related PTSD: A randomized controlled trial", *Journal of Anxiety Disorders*, Elsevier, August 2017
15. Coelho Carlos M., Waters Allison M., Hine Trevor J., et al. "The use of virtual reality in acrophobia research and treatment", *Journal of Anxiety Disorders*, Elsevier, June 2009
16. Foronda CL, Shubeck K, Swoboda SM. et al. "Impact of Virtual Simulation to Teach Concepts of Disaster Triage", *Clinical Simulation in Nursing and Technology*, Elsevier, April 2016
17. Sun X, LIU H, WU G, et al. "Training effectiveness evaluation of helicopter emergency relief based on virtual simulation", *Chinese Journal of Aeronautics*, Volume 31, Issue 10, Pages 2000-

- 2012, October 2018
18. Kiper P, Szczudlik A, Agostini M, et al. "Virtual Reality for Upper Limb Rehabilitation in Subacute and Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Elsevier, May 2018
 19. Saposnik G, Levin M, Virtual reality in stroke rehabilitation: a meta-analysis and implications for clinicians. *Stroke*;42:1380–6., 2011
 20. Merians AS, Fluet G, Tunik E, et al. Movement rehabilitation in virtual reality from then to now: how are we doing?. *Int J Disabil Hum Dev.*;13(3):311-317,2014
 21. Laver KE, George S, Thomas S, et al, Virtual reality for stroke rehabilitation, *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;(9):CD008349. doi: 10.1002/14651858.CD008349.pub2
 22. De Luca R, Leonardi S, Spadaro L, et al. Improving Cognitive Function in Patients with Stroke: Can Computerized Training Be the Future? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Apr;27(4):1055-1060
 23. Zinn S, Bosworth HB, Hoenig HM, et al.: Executive function deficits in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil.*, 88, pp. 173-180, 2007
 24. Conner LT, Maeir A.: Putting executive performance in a theoretical context *OTJR Occup Participation Health*, 31, pp. 3-7, 2011
 25. Josman N, Kizony R, Hof E, et al.: Using the Virtual Action Planning-Supermarket for Evaluating Executive Functions in People with Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(5), pp. 879-887, 2014
 26. Yates M, Kelemen A, Sik LC.: Virtual reality gaming in the rehabilitation of the upper extremities post-stroke, *Brain Injury*, 30 (7), pp. 855-863, 2016
 27. Shin J-H, Ryu H, Ho JS.: A task-specific interactive game-based virtual reality rehabilitation system for patients with stroke: a usability test and two clinical experiments. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2014, on 2014, 11:32
 28. Trombetta M, Paula P, Henrique B, et al.: Motion Rehab AVE 3D: A VR-based exer game for post-strokerehabilitation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 151, pp. 15-20, 2017
 29. Joo LY, Tjan SY, Donald X, et al.: A feasibility study using interactive commercial off-the-shelf computer gaming in upper limb rehabilitation in patients after stroke. *J. Rehabil. Med.*, 42, pp. 437-441, 2010
 30. Verstraeten S, Mark R, Sitskoorn M, "Motor and cognitive impairment after stroke: a common bond or a simultaneous deficit?" *Stroke Res.Ther.* 1:1, 2016
 31. Brain 4 Train Erasmus + Project module 3: virtual reality in stroke rehabilitation session 2: In virtual reality as assessment tool in stroke rehabilitation-A practical guide map, didactic unit
 32. Arienti C, Lazzarini SG, Pollock A, et al.(2019) Rehabilitation interventions for improving balance following stroke: An overview of systematic reviews. *PLoS ONE* 14(7): e0219781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219781>
 33. Han Suk Lee , Yoo Junk Park , and Sun Wook Park The Effects of Virtual Reality Training on Function in Chronic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis *Hindawi BioMed Research International* Volume 2019, Article ID 7595639, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2019/7595639>
 34. Jigna P, Gerard F, Qinyin Q, et al., Intensive virtual reality and robotic based upper limb training compared to usual care, and associated cortical reorganization, in the acute and early sub-acute periods post-stroke: a feasibility study Patel et al. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* (2019) 16:92 <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0563-3>
 35. Sinae A, Sujin H, Virtual rehabilitation *Journal of Exercise Rehabilitation* 2019;15(3):358-369 of upper extremity function and independence for stroke: a meta-analysis, <https://doi.org/10.12965/jer.1938174.087>

Bölüm 8

ÜROLOJİDE SANAL GERÇEKLİK UYGULAMALARI VE 3 BOYUTLU MEDİKAL TEKNOLOJİLERİN KULLANIMI

Mehmet EZER¹
Emre HURİ²

GİRİŞ

Tibbın kurucu babası olarak bilinen İyonyalı Hekim Hipokrat'ın “primum non nocere” yani “önce zarar verme” ilkesi, meslek hayatına atılmaya hazırlanan her hekim adayına öğrenciliğinin henüz başlarında öğretilen temel bir ilkedir. Klasik tıp eğitiminde kullanılan metodoloji ise modern cerrahinin kurucusu olarak kabul edilen William Stewart Halsted'in “bir gör, bir yap, bir öğret” algoritmasını temel olarak almaktadır. Halsted metodolojisini temel alan bir eğitim sisteminde kişinin edinebileceği eğitim ve tecrübe erişimi olan hasta sayısı ile paralel seyredecektir. Tıp eğitimi sürecinin ana nesnesi olan insan vücudunun, zarar görme potansiyeli olan işlemlerde eğitim materyali olarak kullanılmasının insan hayatının vazgeçilemez ve tartışılmaz önemi dolayısıyla etik, ahlaki ve yasal problemler doğuracağı da muhakkaktır. Hasta vücudu üzerinde verilen eğitimler meydana getirdiği çeşitli problemleri aşmak adına kadavralar uzun yıllar boyunca tıp eğitiminin en önemli eğitim araçları olarak kullanılmıştır. Ancak kadavra teminindeki güçlükler, canlı bir organizmadaki fizyolojik değişikliklerin kadavralarda gözlemlenememesi gibi kısıtlılıklar ve dini önyargılar yeni arayışları da beraberinde getirmiştir (1). Tıp eğitiminde kullanılan çeşitli hayvan modelleri eğitime önemli katkılar sağlasa da, eğitim materyali olarak kullanılan canlının bedeni ile insan bedeni arasında bulunan fizyolojik ve anatomik farklılıklar dolayısıyla eğitim hedeflenen kaliteden uzak kalmaktadır. Tıp eğitimindeki tüm bu kısıtlılıklar ve zorluklar, tıp eğitimi sürecinde simülasyon, artırılmış gerçeklik ve sanal gerçeklik gibi uygulamaların kullanımını gerekli kılmaktadır.

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kafkas Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, mehmetezer@gmail.com

² Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, emrehuri@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Hasan T. Is dissection humane? *Journal of medical ethics and history of medicine.* 2011;4:4-.
2. Hull CW. Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. *Google Patents;* 1986.
3. Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *British Journal of Ophthalmology.* 2014;98(2):159-61.
4. Seol YJ, Kang HW, Lee SJ, Atala A, Yoo JJ. Bioprinting technology and its applications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(3):342-8.
5. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):773-85.
6. Parikh N, Sharma P. Three-Dimensional Printing in Urology: History, Current Applications, and Future Directions. *Urology.* 2018;121:3-10.
7. Smektala T, Golab A, Krolikowski M, Słojewski M. Low cost silicone renal replicas for surgical training - technical note. *Arch Esp Urol.* 2016;69(7):434-6.
8. Wake N, Rude T, Kang SK, et al. 3D printed renal cancer models derived from MRI data: application in pre-surgical planning. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(5):1501-9.
9. Westerman ME, Matsumoto JM, Morris JM, Leibovich BC. Three-dimensional Printing for Renal Cancer and Surgical Planning. *Eur Urol Focus.* 2016;2(6):574-6.
10. Golab A, Słojewski M, Brykczynski M, et al. Three-Dimensional Printing as an Interdisciplinary Communication Tool: Preparing for Removal of a Giant Renal Tumor and Atrium Neoplastic Mass. *Heart Surg Forum.* 2016;19(4):E185-6.
11. Kusaka M, Sugimoto M, Fukami N, et al. Initial experience with a tailor-made simulation and navigation program using a 3-D printer model of kidney transplantation surgery. *Transplant Proc.* 2015;47(3):596-9.
12. Ghazi A, Campbell T, Melnyk R, et al. Validation of a Full-Immersion Simulation Platform for Percutaneous Nephrolithotomy Using Three-Dimensional Printing Technology. *J Endourol.* 2017;31(12):1314-20.
13. Atalay HA, Ulker V, Alkan I, Canat HL, Ozkuvanci U, Altunrende F. Impact of Three-Dimensional Printed Pelvicaleal System Models on Residents' Understanding of Pelvicaleal System Anatomy Before Percutaneous Nephrolithotripsy Surgery: A Pilot Study. *J Endourol.* 2016;30(10):1132-7.
14. Atalay HA, Canat HL, Ulker V, Alkan I, Ozkuvanci U, Altunrende F. Impact of personalized three-dimensional -3D- printed pelvicaleal system models on patient information in percutaneous nephrolithotripsy surgery: a pilot study. *Int Braz J Urol.* 2017;43(3):470-5.
15. Antonelli JA, Beardsley H, Faddegon S, et al. A Novel Device to Prevent Stone Fragment Migration During Percutaneous Lithotripsy: Results from an In Vitro Kidney Model. *J Endourol.* 2016;30(11):1239-43.
16. Wang Y, Gao X, Yang Q, et al. Three-dimensional printing technique assisted cognitive fusion in targeted prostate biopsy. *Asian J Urol.* 2015;2(4):214-9.
17. Nguyen LN, Head L, Witiuk K, et al. The Risks and Benefits of Cavernous Neurovascular Bundle Sparing during Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2017;198(4):760-9.
18. Jomoto W, Tanooka M, Doi H, et al. Development of a Three-dimensional Surgical Navigation System with Magnetic Resonance Angiography and a Three-dimensional Printer for Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Cureus.* 2018;10(1):e2018-e.
19. Wang J, Zhang F, Guo J, et al. Expert consensus workshop report: Guideline for three-dimensional printing template-assisted computed tomography-guided 125I seeds interstitial implantation brachytherapy. *Journal of cancer research and therapeutics.* 2017;13(4):607.
20. Wendler JJ, Klink F, Seifert S, et al. Irreversible electroporation of prostate Cancer: patient-specific pretreatment simulation by electric field measurement in a 3D bioprinted textured prostate Cancer model to achieve optimal electroporation parameters for image-guided focal ablation. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2016;39(11):1668-71.

21. Cheung CL, Looi T, Lendvay TS, Drake JM, Farhat WA. Use of 3-dimensional printing technology and silicone modeling in surgical simulation: development and face validation in pediatric laparoscopic pyeloplasty. *J Surg Educ.* 2014;71(5):762-7.
22. del Junco M, Yoon R, Okhunov Z, et al. Comparison of Flow Characteristics of Novel Three-Dimensional Printed Ureteral Stents Versus Standard Ureteral Stents in a Porcine Model. *Journal of endourology.* 2015;29(9):1065-9.
23. Chang-Ju P, Hyeon-Woo K, Sangdo J, et al. Anti-Reflux Ureteral Stent with Polymeric Flap Valve Using Three-Dimensional Printing: An In Vitro Study. *Journal of endourology.* 2015;29(8):933-8.
24. Srougi V, Rocha BA, Tanno FY, et al. The Use of Three-dimensional Printers for Partial Adrenalectomy: Estimating the Resection Limits. *Urology.* 2016;90:217-20.
25. Zhang K, Fu Q, Yoo J, et al. 3D bioprinting of urethra with PCL/PLCL blend and dual autologous cells in fibrin hydrogel: An in vitro evaluation of biomimetic mechanical property and cell growth environment. *Acta Biomaterialia.* 2017;50:154-64.
26. Aggarwal G, Adhikary SD. Simulators in the urological training armamentarium: A boon or a bane? *Arab J Urol.* 2017;15(2):166-9.
27. Rosen KR. The history of medical simulation. *Journal of Critical Care.* 2008;23(2):157-66.
28. Burdea G, Patounakis G, Popescu V, Weiss RE. Virtual reality-based training for the diagnosis of prostate cancer. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 1999;46(10):1253-60.
29. Gettman MT, Le CQ, Rangel LJ, Slezak JM, Bergstralh EJ, Krambeck AE. Development of a standardized curriculum for teaching cystoscopic skills using a computer-based endourologic simulator. *Simulation in Healthcare.* 2009;4(2):92-7.
30. Shah J, Darzi A. Virtual reality flexible cystoscopy: a validation study. *BJU Int.* 2002;90(9):828-32.
31. Ballaro A, Briggs T, Garcia-Montes F, MacDonald D, Emberton M, Mundy AR. A computer generated interactive transurethral prostatic resection simulator. *J Urol.* 1999;162(5):1633-5.
32. Schout BM, Bemelmans BL, Martens EJ, Scherpbier AJ, Hendriks AJ. How useful and realistic is the uro trainer for training transurethral prostate and bladder tumor resection procedures? *J Urol.* 2009;181(3):1297-303.
33. Wignall GR, Denstedt JD, Preminger GM, et al. Surgical simulation: a urological perspective. *J Urol.* 2008;179(5):1690-9.
34. Brunckhorst O, Aydin A, Abboudi H, et al. Simulation-based ureteroscopy training: a systematic review. *J Surg Educ.* 2015;72(1):135-43.
35. Mishra S, Kurien A, Patel R, et al. Validation of virtual reality simulation for percutaneous renal access training. *Journal of endourology.* 2010;24(4):635-40.
36. Papatsois AG, Shaikh T, Patel D, et al. Use of a virtual reality simulator to improve percutaneous renal access skills: a prospective study in urology trainees. *Urol Int.* 2012;89(2):185-90.
37. Taffinder N, McManus I, Jansen J, Russell R, Darzi A. An objective assessment of surgeons' psychomotor skills: validation of the MISTVR laparoscopic simulator. *British Journal of Surgery.* 1998;85(1):75-.

Bölüm 9

TELETIP

Muhammed İkbal ŞAŞMAZ¹

GİRİŞ

Günümüzde teknolojinin gelişmesine paralel olarak sağlık alanında da yenilikler ve yeni terimler ortaya çıkmaktadır. Bu terimlerden en önemlilerinden birisi de teletiptir. Teletıp (telemedicine) uzaktan sağlık hizmeti sunmak anlamına gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre; toplumun sağlık düzeyini geliştirmek ve yükseltmek amacıyla sağlık çalışanları tarafından bilgi ve iletişim teknolojileri kullanılarak uzaktan sağlık hizmetlerinin sunulması, sağlık personellerinin ve toplumun eğitilmesi amacıyla verilen hizmet olarak tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Tıp Enstitüsü'nün 1996'da yapmış olduğu tanımda ise; teletıp uzak mesafeler arası sağlık hizmetinin sunulması ve desteklenmesi için elektronik bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanımı olarak tarif edilmektedir (1).

Sağlık profesyonellerince bilgi ve iletişim teknolojileri yardımıyla verilen bu hizmet özellikle mesafenin kritik bir faktör olduğu durumlarda, sağlık merkezine başvurmanın ciddi maliyet ve zaman aldığı veya imkansız olduğu durumlarda kolay, yararlı ve alternatif bir yöntemdir (2). Teletıp yardımı ile hastalıkların teşhis ve tedavisi, hastalık ve yaralanmaların önlenmesi, toplumun sağlık alanında eğitilmesi, bilgilendirilmesi sağlanabilmektedir. Ayrıca teletıp, uzak mesafelerden eş zamanlı hastayı yönetmek, destek vermek, ortak çalışma ortamı kurmak amacıyla da kullanılmaktadır (3). Sanal konsültasyon hekim ve hastalar arasında olabileceği gibi bir hekimin başka bir hekimden tıbbi görüş almasıyla da olabilir. Bu sayede çeşitli elektronik tıbbi kayıtlar yardımı ile özellikle sayıca az olan, uzmanlık gerektiren spesifik branşlarda uzmanı ziyaret etmeden tıbbi destek alınabilmektedir (4,5).

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Manisa CBÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp, ikbalsasmaz84@gmail.com

- Teletıp kullanan doktorların akreditasyonu
- Hasta bilgisi ve tedavisinin gizlilik ve güvenliliğinin sağlanması
- Periyodik olarak ekipman ve teleservislerin standardizasyonu, bakımı ve güvenliğinin sağlanması
- Bilgi saklama ve erişim için teletıp yasaları
- Teletıp hizmetlerini yönetmek için özel personel
- Her hastanede teletıp ünitesi kurulması
- Doğru iletişim ve dokümantasyon

SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da desteklenen ve önem verilen, gün geçtikçe yaşamımızın ve tıbbın pek çok alanında daha fazla yer tutmaya başlayan teletıbbın geleceği için yasal düzenlemelerle desteklenmesi, öngörülen sorunların ve aksaklıkların giderilmesi için gerekli çalışmaların yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. American Telemedicine Association. Practice Guidelines for Video-Based Online Mental Health Services. Washington, DC: American Telemedicine Association; 2013.
2. Kvedar J, Coye MJ, Everett W. Connected health: a review of technologies and strategies to improve patient care with telemedicine and telehealth. *Health Aff.* 2014;33(2):194-199.
3. Uscher-Pines L, Mehrota A. Analysis of teledoc use seems to indicate expanded access to care for patients without prior connection to a provider. *Health Aff.* 2014;33(2):258-264.
4. Greenhalgh T, Vijayaraghavan S, Wherton J, et al. Virtual online consultations: Advantages and limitations (VOCAL) study. *BMJ Open* 2016;6:e009388.
5. Rosenkrantz AB, Sherwin J, Prithiani CP, et al. Technology-assisted virtual consultation for medical imaging. *J Am Coll Radiol* 2016;13:995-1002.
6. Ackerman MJ, Filart R, Burges LP, et al. Developing next-generation telemedicine tools and technologies: patients, systems, and data perspectives. *Telemed e-Health* 2009;16(10):93-95.
7. Işık AH, Güler İ. Teletıpta Mobil Uygulama Çalışması ve Mobil İletişim Teknolojilerinin Analizi. *International Journal of InformaticsTechnologies*, 2010; 3(1).
8. Navarro EAV, Mas JR, Navajas JE, et al. "Enhanced 3G-Based n-Health System", IEEE EUROCON 2005, Belgrado, Serbia, 2005;1332-1335.
9. Roca J, Alonso A, Hernandez C. "Telemedicine Experience for Chronic Care in COPD", IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 10(3), 2006; 567-573.
10. Morón MJ, Casilari E, Luque R, et al. "A Wireless Monitoring System for Pulse-oximetry Sensors", IEEE Proceedings of Systems Communications, 2005; 1-6.
11. Güler NF, Übeyli ED. "Theory and Applications of Telemedicine", *Journal of Medical Systems*, 26(3), 2004; 199-220.
12. Ateriya N, Saraf A, Meshram V, et al. Telemedicine and virtual consultation: The Indian perspective. *The National medical journal of India*, 31(4), 215, 2018.
13. Backhaus B. "Teleradiology image processing system." U.S. Patent No. 8,195,481. 5 Jun. 2012.
14. Shaw SE, Wherton J, Vijayaraghavan S, et al. Advantages and limitations of virtual online consultations in a NHS acute trust: the VOCAL mixed-methods study. *Health Services and Delivery Research*, 6(21), 2018.
15. Gao T, Greenspan D, Welsh M, et al. Vital Signs Monitoring and Patient Tracking Over a Wireless Network. 27th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Shanghai, China, 1-4

- 2005.
16. Işık AH, Güler İ. Teletıpta Mobil Uygulama Çalışma ve Mobil İletişim Teknolojilerinin Analizi. *International Journal of Informatics Technologies*, 2010; 3(1).
 17. Şengül Y. Türkiye’de Sağlık Bilişimi Altyapısının Kamusal Alandaki Gelişimi ve E-Sağlık Hizmetleri. *Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi*, 1 (2), 2010; 14-20.
 18. WMA International Code of Medical Ethics. Available at www.sls.se/PageFiles/229/intcode.pdf (accessed on 17 Nov 2017).
 19. Langarizadeh M, Moghbeli F, Aliabadi A. Application of ethics for providing telemedicine services and information technology. *Med Arch* 2017;71:351-5.
 20. Greenhalgh T, Vijayaraghavan S, Wherton J, Shaw S, Byrne E, Campbell-Richards D, et al. Virtual online consultations: Advantages and limitations (VOCAL) study. *BMJ Open* 2016;6:e009388.
 21. Telemedicine laws and developments: A state-by-state analysis. www.beckershospitalreview.com/healthcare-information-technology/telemedicinelaws-and-developments-a-state-by-state-analysis.html (accessed on 17 Nov 2017).

Bölüm 10

GELECEĞİN HASTANELERİ -DİJİTAL HASTANELER

Anıl UÇAN¹

GİRİŞ

Geçmişten günümüze sağlık hizmeti aldığımız hastaneler gelişen teknolojinin de etkisinde durdurulamaz bir dijital dönüşüm başlatmıştır. Dünyanın dört bir yanında artan talepler hizmet verenleri her geçen gün daha da zorlamakta ve yeni çözümler üretmesi için arayışlara itmektedir. Hasta ve çalışan güvenliğinin artması, verilen servislerin maliyetlerinin azalması, standardize edilmiş hizmet kaliteleri ve finansal stabilite için sağlıkta dönüşüm şarttır. Bu dönüşümü yaparken geniş bir strateji planında, değişime hazır bir kültür oluşturarak ve iş gücünü bu hedefte cesaretlendiren, entegre bir data ve yönetim tarzı oluşturmak şarttır. Sonuç olarak her sağlık kuruluşunun gelecekteki hedefi kendini inovatif bir merkez olarak görmek olmalıdır.

İhtiyaçlar ve gelişmeler doğrultusunda ortaya çıkan 'Geleceğin Hastanesi' bütünsel bir sağlık yaklaşımı sunan, değer odaklı ve hasta merkezli bir sağlık hizmetinin yaygınlaştığı merkezler olacaktır. Artan nüfus ve sağlık hizmeti talebi, finansal sürdürülebilirlik ve sağlık sigortası sektörünü etkileyen maliyetler insan bazlı problemleri oluştururken, büyük datanın işlenmesi, veri güvenliği ve kişisel verilerin korunmasının sağlanması değişimin önündeki dijital zorluklardan bazılarıdır. Her ne kadar sağlık hizmetinin dijitalleşmesi yavaş ilerliyor olsa da son on yılda kullanılabilir hasta veri seviyesi miktarı çarpıcı biçimde artmıştır. Bu mücadele edilmeyi hak eden büyük veriye, bir hasta her yıl görüntüleme ve elektronik sağlık kaydı olarak 80 megabayt eklemektedir [1]. Bununla birlikte sağlıkta dijitalleşmede tek zorluk veri hacmi değil bu verilerin çeşitliliğidir. Hasta demografisi, tanı, laboratuvar testleri, ilaçlar, radyoloji, tedaviler, tedavi sonrası bakımlar, notlar ve belgeler, finansal ve sigorta bilgileri ve hizmet sağlayıcıların

¹ İç Hastalıkları Uzmanı, Eskişehir Şehir Hastanesi, anil-ucan@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. M. E. Thompson and M. F. Dulin, "Leveraging Data Analytics to Advance Personal, Population, and System Health," *N. C. Med. J.*, vol. 80, no. 4, pp. 214–218, Jul. 2019.
2. "2018 Global health care outlook The evolution of smart health care."
3. "DIGITAL HEALTH BRIEFING: How GDPR will impact the US health system — Digital health deals hit \$1.6 B in Q1 — Ascension sells hospital, pivots to virtual medicine, Business Insider - Business Insider Singapore." [Online]. Available: <https://www.businessinsider.sg/digital-health-briefing-how-gdpr-will-impact-the-us-health-system-digital-health-deals-hit-16-b-in-q1-ascension-sells-hospital-pivots-to-virtual-medicine-2018-4/>. [Accessed: 14-Jul-2019].
4. B. Shahriari, K. Swersky, Z. Wang, R. P. Adams, and N. de Freitas, "Taking the Human Out of the Loop: A Review of Bayesian Optimization," *Proc. IEEE*, vol. 104, no. 1, pp. 148–175, Jan. 2016.
5. "Signs of cancer can be identified by AI software 30 times faster than doctors | WIRED UK." [Online]. Available: <https://www.wired.co.uk/article/cancer-risk-ai-mammograms>. [Accessed: 14-Jul-2019].
6. M. Komorowski, L. A. Celi, O. Badawi, A. C. Gordon, and A. A. Faisal, "The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care," *Nat. Med.*, vol. 24, no. 11, pp. 1716–1720, Nov. 2018.
7. S. O'Sullivan *et al.*, "Legal, regulatory, and ethical frameworks for development of standards in artificial intelligence (AI) and autonomous robotic surgery," *Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg.*, vol. 15, no. 1, p. e1968, Feb. 2019.
8. B. M. Demaerschalk *et al.*, "American Telemedicine Association: Telestroke Guidelines," *Telemed. J. E. Health.*, vol. 23, no. 5, pp. 376–389, 2017.
9. R. Dendere, C. Slade, A. Burton-Jones, C. Sullivan, A. Staib, and M. Janda, "Patient Portals Facilitating Engagement With Inpatient Electronic Medical Records: A Systematic Review," *J. Med. Internet Res.*, vol. 21, no. 4, p. e12779, Apr. 2019.
10. C. Özlü, *Hematoloji'de güncel yaklaşımlar*, 1.baskı. Akademisyen Kitapevi (385-398).
11. R. Ulrich, "View through a window may influence recovery from surgery," *Science (80-.)*, vol. 224, no. 4647, pp. 420–421, Apr. 1984.

Bölüm 11

5G REMOTE SURGERY (5G UZAKTAN CERRAHİ)

Oktay ÖZMAN¹

GİRİŞ

Remote surgery, hasta ile fiziksel bağlantı kurmadan, operasyon odasına çok uzak bir konumdan ameliyat yapılmasıdır. Telesurgery de denilmektedir. Dilimize uzaktan cerrahi ya da telecerrahi olarak çevirilebilir. Cerrah, 5. Jenarasyon mobil ağ teknolojileri ile çok kısa bir gecikme süresiyle kendisine aktarılan gerçek zamanlı görüntüler aracılığı ile operasyon masasında hasta üzerine yerleştirilmiş manipülatörler ve uç efektörleri kullanarak ameliyat yapmaktadır.

İlk 5G remote surgery (uzaktan cerrahi) yeni mobil teknoloji neslinin henüz ortaya çıktığı yakın zamanda Çin'de gerçekleştirildi (1). Uzaktan beyin ameliyatı için 5G teknolojisi kullanıldı. Parkinson Hastalığı tanısı olan vaka ile cerrah arasındaki yaklaşık 2900 km mesafe vardı. Dr. Ling Zhipei, Sanya Şehri'ndeki ameliyat masasında yatan hastanın üzerindeki enstrümanları Pekin'den manipüle etti. Başarı ile sonlandırılan uzaktan cerrahi büyük bir teletıp devrimiydi.

Ameliyat başka bir ülkenin sınırları içinde gerçekleştirilmiş olsaydı Çin'deki kadar uzaktan cerrahi olamazdı. Haberlere göre Hainan'da kalıcı bir beyin cerrahı olmadığı için doktorlar rutin olarak binlerce kilometre uzaklıktaki Pekin'den gidip geliyormuş. Operasyon doktorun dönüşünü bekleyemeyecek bir hasta için planlanmış.

İlk 5G uzaktan cerrahi simülasyonu kısa bir süre önce Barselona'da Mobile World Congress'te denenmişti (1). Dr. Raquel Bravo'nun uzaktan gerçekleştirdiği kolon ameliyatı simülasyonu kongrede canlı olarak yayınlandı (2). Ardından ilk hayvan deneyi geldi. Gene Çin'de üniversite ve endüstrinin işbirliği ile bir hayvan üzerinde uzaktan hepatik lobektomi yapıldı (3). Bu hayvan deneyinde cerrah ile ameliyat masası arasında yalnızca 50 km mesafe vardı.

¹ Uzman Doktor, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ozmanoktay@hotmail.com

nun artmasına bağlanabilecek dolaylı bir fayda söz konusudur. Bu yöntemin en fazla kullanım alanı bulduğu prostat cerrahisinde RaLRP ile açık ve laparoskopik radikal prostatektomi arasında komplikasyon ve etkinlik açısından belirgin farklar yoktur (10). Muhtemelen 5G uzaktan cerrahi de hastalardan çok doktorlara yarayacak. Birkaç dekad sonra RaLRP ve ReRP (Remote Radikal Prostatektomi)'yi kıyaslayan metaanalizler benzer sonuçları işaret edebilir. Şüphesiz ki en büyük faydayı git gide tıbbi hakimiyetine alan endüstri elde edecek. Bu durum endüstrinin parlatıp dünya sahnesine çıkardığı yıldız cerrahları doğurabilir. Bu cerrahlar, hasta ameliyat masasına yatana kadar çeşitli araçların yürüttüğü süreci takiben işlerini yapacak, tanısal süreçlere çok az dahil olacaklardır.

SONUÇ

Cerrahin ellerini hastanın içinden gittikçe uzaklaştıran süreçte çok ilginç bir noktadayız. Cerrah ameliyat masasını terkedeli çeyrek asır olmamıştı ki artık ameliyat odasını fiziken terk etmeye hazırlanıyor. Kaptan (cerrah) gemiyi (ameliyat odası) terk ettiğinde neler olacağını hep beraber göreceğiz. Teknolojinin tarihsel gelişimi göz önüne alındığında gözü kapalı beşe kadar saymaya denk gelen oldukça kısa bir zaman diliminde alınan mesafe, ona kadar saydığımızda olacaklara dair düşünmeye kıskırtıyor.

KAYNAKLAR

1. Geek.com (2019). World's First 5G-Powered Remote Brain Surgery Performed in China. (02/08/2019 tarihinde <https://www.geek.com/tech/worlds-first-5g-powered-remote-brain-surgery-performed-in-china-1778982/> adresinden ulaşılmıştır).
2. Androidpit.com (2019). Under the knife with 5G: the future of remote surgery. (03/08/2019 tarihinde <https://www.androidpit.com/remote-operation-5g-future-of-surgery> adresinden ulaşılmıştır).
3. Independent (2019). Surgeon Performs World's First Remote Operation Using '5G Surgery' On Animal in China. (02/08/2019 tarihinde <https://www.independent.co.uk/life-style/gadgets-and-tech/news/5g-surgery-china-robotic-operation-a8732861.html> adresinden ulaşılmıştır).
4. Huawei.com (2019). World's First Remote Operation Using 5G Surgery. (02/08/2019 tarihinde <https://www.huawei.com/en/industry-insights/outlook/mobile-broadband/wireless-for-sustainability/cases/worlds-first-remote-operation-using-5g-surgery> adresinden ulaşılmıştır).
5. Rogozov V1, Bermel N. Auto-appendectomy in the Antarctic: case report. *BMJ*. 2009 Dec 10;339:b4965.
6. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al. Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature*. 2001 Sep 27;413(6854):379-80.
7. Xu S, Perez M, Yang K, et al. Determination of the latency effects on surgical performance and the acceptable latency levels in telesurgery using the dVTrainer((R)) simulator. *Surg Endosc*. 2014, 28:2569-2576. 10.1007/s00464-014-3504-z
8. thejapantimes (2019). Doctor performs first 5G surgery. (09/08/2019 tarihinde https://www.japantimes.co.jp/news/2019/02/28/business/tech/doctor-performs-first-5g-surgery/#.XU3XC_

Izapo adresinden ulaşılmıştır.)

9. Brown C, Robinson D, Egan R. et al. Prospective Cohort Study of Haptic Virtual Reality Laparoscopic Appendicectomy Learning Curve Trajectory. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019 Jul 30. doi: 10.1089/lap.2019.0332. [Epub ahead of print]
10. Johnson I, Ottosson F, Diep LM, et al. Switching from laparoscopic radical prostatectomy to robot assisted laparoscopic prostatectomy: comparing oncological outcomes and complications. *Scand J Urol*. 2018 Apr;52(2):116-121. doi: 10.1080/21681805.2017.1420099. Epub 2018 Jan 15.

Bölüm 12

KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ DÜNÜ, BUGÜNÜ VE YARINI

İbrahim EKER¹

GİRİŞ

Kök hücreler, farklılaşmamış hücreler olup, hem in vitro, hem de in vivo (kendi kendini yenileyebilen) olarak çoğalma ve olgunlaşmış özel hücrelere farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerdir. Kök hücre tedavisi alanı hızla gelişmektedir ve dejeneratif hastalıkların ve kanserin tedavisinde ve hasar görmüş veya kayıp dokuların onarımında kök/progenitör hücrelerin kullanımını araştıran birçok klinik çalışma başlatılmıştır. Büyük vaatlere rağmen, kök hücre tedavisinin güvenli uygulaması ile ilgili hala birçok soru bulunmaktadır. Farklı kök hücre tipleri karakteristiklerine göre tanımlanmıştır (**Tablo 1**). Farklı kök hücre tiplerinin ayırt edici özelliği, hücrelerin birden fazla hücre soyu boyunca farklılaşma ve üç germ tabakasının hücre tiplerinin türevlerini üretme veya çok sayıda hücre tipi üretme kapasitesine dayanır.

EMBRİYONAL KÖK HÜCRELER

Altmışlı yılların başlarında araştırmacılar, germ hücresinden kaynaklanan bir tümör olan bir teratokarsinomdan tek bir hücre tipi izole etmişlerdir. Bu embriyonal karsinoma hücreleri, blastosist aşamasındaki bir embriyonun iç hücre kütesinden köken alan embriyonik kök hücrelerin malin benzerleri olarak düşünülebilecek teratokarsinomların kök hücreleridir. Embriyonal karsinom hücreleri, hücre kültürü koşullarında çoğalır ve büyür. 1981'de embriyonik kök hücreler (EK hücreler) ilk önce fare embriyolarından elde edildi (1,2). Evans ve Kaufman (1), hücre sayısını arttırmak için Fare embriyonik kök hücrelerini uterustaki embriyolardan kültüre eden ve böylece EK hücrelerinin bu embriyolarından elde edilmesini

¹ Dr.Öğr.Üyesi , Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, ieker@aku.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Evans MJ, Kaufman MH: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981, 292:154-156.
2. Martin GR: Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981, 78:7634-7638.
3. Thomson JA: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998, 282:1145-1147.
4. Solter D: From teratocarcinomas to embryonic stem cells and beyond: A history of embryonic stem cell research. *Nature Reviews Genetics* 2006, 7:319-327.
5. Lengner CJ: IPS cell technology in regenerative medicine. *Book IPS cell technology in regenerative medicine 2010*, 1192:38-44, City; 38-44.
6. Bradley A, Evans M, Kaufman MH, Robertson E: Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. *Nature* 1984, 309:255-256.
7. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A: Embryonic stem cell lines from human blastocysts: Somatic differentiation in vitro. *Nature Biotechnology* 2000, 18:399-404.
8. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, et al: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007, 318:1917-1920.
9. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S: Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 2007, 448:313-317.
10. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 2007, 131:861-872.
11. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 2006, 131:861-872.
12. Aasen T, Raya A, Barrero MJ, Garreta E, Consiglio A, Gonzalez F, Vassena R, Bilic J, Pekarik V, Tiscornia G, et al: Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nature Biotechnology* 2008, 26:1276-1284.
13. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R, Goland R, et al: Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008, 321:1218-1221.
14. Hockemeyer D, Soldner F, Cook EG, Gao Q, Mitalipova M, Jaenisch R: A Drug-Inducible System for Direct Reprogramming of Human Somatic Cells to Pluripotency. *Cell Stem Cell* 2008, 3:346-353.
15. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 2006, 126:663-676.
16. Yu J, Thomson JA: Pluripotent stem cell lines. *Genes and Development* 2008, 22:1987-1997.
17. Saric T, Hescheler J: Stem cells and nuclear reprogramming. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 2008, 17:64-78.
18. Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, Thomson JA, Kosik KS: MicroRNA-145 Regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and Represses Pluripotency in Human Embryonic Stem Cells. *Cell* 2009, 137:647-658.
19. Geoghegan E, Byrnes L: Mouse induced pluripotent stem cells. *International Journal of Developmental Biology* 2008, 52:1015-1022.
20. Pessina A, Gribaldo L: The key role of adult stem cells: Therapeutic perspectives. *Current Medical Research and Opinion* 2006, 22:2287-2300.
21. Koch P, Kokaia Z, Lindvall O, Brustle O: Emerging concepts in neural stem cell research: autologous repair and cell-based disease modelling. *The Lancet Neurology* 2009, 8:819-829.
22. Taupin P, Gage FH: Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in

- mammals. *Journal of Neuroscience Research* 2002,69:745-749.
23. Pappa KI, Anagnou NP: Novel sources of fetal stem cells: Where do they fit on the developmental continuum? *Regenerative Medicine* 2009, 4:423-433.
 24. De Coppi P, Bartsch Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, Mostoslavsky G, Serre AC, Snyder EY, Yoo JJ, et al: Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nature Biotechnology* 2007, 25:100-106.
 25. Prusa AR, Marton E, Rosner M, Bernaschek G, Hengstschlaýger M: Oct-4-expressing cells in human amniotic fluid: A new source for stem cell research? *Human Reproduction* 2003,18:1489-1493.
 26. Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, Kara F, Akay GG, Demiralp D, Tukun A, Uckan D, Can A: Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: In situ and in vitro surveys. *Stem Cells* 2007,25:319-331.
 27. Rhodes KE, Gekas C, Wang Y, Lux CT, Francis CS, Chan DN, Conway S, Orkin SH, Yoder MC, Mikkola HKA: The Emergence of Hematopoietic Stem Cells Is Initiated in the Placental Vasculature in the Absence of Circulation. *Cell Stem Cell* 2008,2:252-263.
 28. Prockop DJ, Olson SD: Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: Let's not overlook some essential precautions. *Blood* 2007, 109:3147-3151.
 29. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WWK, Fitzpatrick LA, Neel MD, McCarville ME, Orchard PJ, Pyeritz RE, Brenner MK: Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001,97:1227-1231.
 30. Koc ON, Day J, Nieder M, Gerson SL, Lazarus HM, Krivit W: Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplantation* 2002,30:215-222.
 31. Lasala GP, Minguell JJ: Bone Marrow-derived Stem/Progenitor Cells: Their Use in Clinical Studies for the Treatment of Myocardial Infarction. *Heart Lung and Circulation* 2009,18:171-180.
 32. Bieback K, Kluter H: Mesenchymal stromal cells from umbilical cord blood. *Current Stem Cell Research and Therapy* 2007,2:310-323.
 33. Giordano A, Galderisi U, Marino IR: From the laboratory bench to the patient's bedside: An update on clinical trials with Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Cellular Physiology* 2007,211:27-35.
 34. Aranguren XL, Verfaillie CM, Luttun A: Emerging hurdles in stem cell therapy for peripheral vascular disease. *Journal of Molecular Medicine* 2009,87:3-16
 35. Demirel T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, Carella AM, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:256-67.
 36. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, Soulier J, Lim A, Morillon E, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 2008;118:3132-42
 37. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009;360:447-58.
 38. Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EV11, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006;12:401-9.
 39. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 2006;12:1397-402.
 40. ISO/IEC Guide 51:1999. [http://www.iso.org/iso/iso_catalogue.htm].
 41. ISO 14971:2007. [http://www.iso.org/iso/iso_catalogue.htm].
 42. ICH Q9: Quality Risk Management. [<http://www.ich.org/products/guidelines.html>].
 43. Guideline on risk management systems for medical products for human use, EMEA/CHMP/96268/2005. [<http://www.ema.europa.eu>]
 44. Leist M, Bremer S, Brundin P, Hescheler J, Kirkeby A, Krause KH, et al. The biological and

ethical basis of the use of human embryonic stem cells for in vitro test systems or cell therapy. ALTEX 2008;25:163-90

45. Anne C. Brignier, Alan M. Gewirtz. Embryonic and adult stem cell therapy. J Allergy Clin Immunol February 2010.
46. Carla A Herberts, Marcel SG Kwa, Harm PH Hermsen. Risk factors in the development of stem cell therapy. Journal of Translational Medicine. 2011,9:29

Bölüm 13

KORNEA DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Ali Rıza Cenk ÇELEBİ¹

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılında yayınladığı rapor; dünyada 20 milyon insanda kornea hastalıkları nedeniyle körlüğün gözlendiğini ve bu durumun da dünyadaki körlüğün ikinci nedeni olduğunu bildirmektedir (1). Bu hastaların %80'i keratoplasti adı verilen kornea nakli ile görme yetilerini geri kazanmaktadır. Kornea nakli sırasında günümüzde kullanılan en önemli doku organ vericileri tarafından sağlanan kornea dokusudur (2). Ancak bu kaynak gerek yaşlı popülasyonun göreceli olarak daha az olduğu Çin gibi ülkelerde veya Ortadoğu ülkelerindeki çeşitli kültürel yaklaşımlar nedeniyle çok da kolay sağlanamamaktadır (3). Ayrıca bu kaynağın kullanımıyla sıklıkla karşımıza çıkan doku reddi problemi de yeni kaynakların arayışına hekimleri yöneltmektedir (4). İşte bu noktada bilim insanları bu önemli sorunu çözmek üzere yapay kornea üretimini, çalışmalarına konu etmişlerdir. Kornea doku mühendisliği, klasik doku mühendisliği kavramında yer alan doku iskeleti, hücreler ve çeşitli büyüme veya farklılaştırma faktörlerini kullanarak fonksiyonel biyomimetik bioinert bir kornea dokusu üretimi çalışmalarını kapsamaktadır.

Kornea doku mühendisliğinin temel elementi hücreler ile buluşturulmuş doku iskeletini içermektedir. Dolayısıyla burada iki temel elemandan söz edilmelidir. Hücreler ve Doku İskeleti...

Hücreleri daha iyi anlayabilmek için normal bir insan kornea doku yapısını oluşturan tabakaları ve hücreleri bilmek önem kazanır. Doku iskeletini oluşturabilmek için normal bir insan korneasını gerek biyomekanik gerekse optik özellikler olarak taklit edebilecek biyomalzemeleri bilmek önem kazanmıştır. Ayrıca

¹ Doç. Dr., Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji, arcenkcelebi@gmail.com

SONUÇ

Yukarıda bahsedilen tüm yaklaşımlar biyoyumlu ve doğal korneaya benzer mekanik ve optik özelliklere haiz bir kornea doku iskeleti geliştirmeye yöneliktir. Özellikle korneanın en fazla yer kaplayan stroma tabakası çeşitli biyomateryallerin kullanılabileceği bir tabakadır. Farklı biyomateryal kombinasyonları kullanılarak geliştirilecek biyoyumlu doku iskeleleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Kornea doku mühendisliğinde doku iskeleti dizaynı sırasında kullanılan güncel yöntemlerden olan elektroçirme yöntemi ile elde edilen doku iskeletleri insan korneasının mekanik mukavemet ve şeffaflık özelliklerine yaklaşmakta iken: 3B Biyobasım çalışmalarında hücre canlılığını uzun dönemde arttırmak için hücre enkapsülasyonu gibi ek yöntemlerin uygulanabileceği ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (2015). Global data on visual impairments 2010. (30/07/2019 tarihinde <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
2. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, et al. Corneal transplantation. *Lancet* 2012; 379: 1749-1761.
3. Jhanji V, Mehta JS, Sharma N, et al. Targeted corneal transplantation. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 324 - 329.
4. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, et al. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation* 2008; 86: 1720 - 1724.
5. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2005; 24: 259 - 261.
6. Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. Corneal biomechanics and biomaterials. *Annu Rev Biomed Eng* 2011; 13: 269 - 295.
7. Ethier CR, Johnson M, Ruberti J. Ocular biomechanics and biotransport. *Annu Rev Biomed Eng* 2004; 6: 249 - 273.
8. Li F, Carlsson D, Lohmann C, et al. Cellular and nerve regeneration within a biosynthetic extracellular matrix for corneal transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 15346-15351.
9. DelMonte DW, Kim, T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 588-598.
10. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 379 - 381.
11. Birk DE, Fitch JM, Babiarz JP, et al. Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter. *J Cell Sci* 1990; 95 (Pt 4): 649-657.
12. Ghezzi CE, Rnjak-Kovacina J, Kaplan DL. Corneal tissue engineering: recent advances and future perspectives. *Tissue Eng Part B Rev* 2015; 21: 278-287.
13. Bardag-Gorce F, Oliva J, Wood A, et al. Microarray analysis of oral mucosal epithelial cell sheet. *Tissue Eng Regen Med* 2013; 10: 362-370.
14. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 2004; 351: 1187-1196.
15. Luo H, Lu Y, Wu T, et al. Construction of tissue-engineered cornea composed of amniotic epithelial cells and acellular porcine cornea for treating corneal alkali burn. *Biomaterials* 2013; 34: 6748-7759.
16. Connon CJ, Douth J, Chen B, et al. The variation in transparency of amniotic membrane used in ocular surface regeneration. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1057-1061.
17. Lin J, Yoon K-C, Zhang L, et al. A native-like corneal construct using donor corneal stroma for tissue engineering. *PLoS One* 2012; 7: e49571.
18. Mi S, Chen B, Wright B, et al. Ex vivo construction of an artificial ocular surface by combinati-

- on of corneal limbal epithelial cells and a compressed collagen scaffold containing keratocytes. *Tissue Eng Part A* 2010; 16: 2091-2100.
19. Levis HJ, Massie I, Dziasko MA, et al. Rapid tissue engineering of biomimetic human corneal limbal crypts with 3D niche architecture. *Biomaterials* 2013; 34: 8860-8868.
 20. Duan X, Sheardown H. Dendrimer crosslinked collagen as a corneal tissue engineering scaffold: mechanical properties and corneal epithelial cell interactions. *Biomaterials* 2006; 27: 4608-4617.
 21. Liu J, Lawrence BD, Liu A, et al. Silk fibroin as a biomaterial substrate for corneal epithelial cell sheet generation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4130-4138.
 22. Lawrence BD, Pan Z, Liu A, et al. Human corneal limbal epithelial cell response to varying silk film geometric topography in vitro. *Acta Biomater* 2012; 8: 3732-3743.
 23. Feng Y, Borrelli M, Meyer-Ter-Vehn T, et al. Epithelial wound healing on keratin film, amniotic membrane and polystyrene in vitro. *Curr Eye Res* 2014; 39: 561-570.
 24. Reichl S, Borrelli M, Geerling G. Keratin films for ocular surface reconstruction. *Biomaterials* 2011; 32: 3375-3386.
 25. Torbet J, Malbouyres M, Builles N, et al. Tissue engineering of the cornea: orthogonal scaffold of magnetically aligned collagen lamellae for corneal stroma reconstruction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 6400.
 26. Wu J, Du Y, Mann MM, et al. Bioengineering organized, multilamellar human corneal stromal tissue by growth factor supplementation on highly aligned synthetic substrates. *Tissue Eng Part A* 2013; 19: 2063-2075.
 27. Builles N, Janin-Manificat H, Malbouyres M, et al. Use of magnetically oriented orthogonal collagen scaffolds for hemi-corneal reconstruction and regeneration. *Biomaterials* 2010; 31: 8313-8322.
 28. Ozcelik B, Brown KD, Blencowe A, et al. Ultrathin chitosanpoly(ethylene glycol) hydrogel films for corneal tissue engineering. *Acta Biomater* 2013; 9: 6594-6605.
 29. Ghezzi CE, Muja N, Marelli B, et al. Real time responses of fibroblasts to plastically compressed fibrillar collagen hydrogels. *Biomaterials* 2011; 32: 4761-4772.
 30. Duncan TJ, Tanaka Y, Shi D, et al. Flow-manipulated, crosslinked collagen gels for use as corneal equivalents. *Biomaterials* 2010; 31: 8996-9005.
 31. Gil ES, Mandal BB, Park SH, et al. Helicoidal multi-lamellar features of RGD-functionalized silk biomaterials for corneal tissue engineering. *Biomaterials* 2010; 31: 8953-8963.
 32. Shang K, Rnjak-Kovacina J, Lin Y, et al. Accelerated in vitro egradation of optically clear low beta-sheet silk films by enzyme mediated pretreatment. *Transl Vis Sci Technol* 2013; 2: 2.
 33. Wu J, Rnjak-Kovacina J, Du Y, et al. Corneal stromal bioequivalents secreted on patterned silk substrates. *Biomaterials* 2014; 35: 3744-3755.
 34. Teichmann J, Valtink M, Gramm S, et al. Human corneal endothelial cell sheets for transplantation: thermo-responsive cell culture carriers to meet cell-specific requirements. *Acta Biomater* 2013; 9: 5031-5039.
 35. Vazquez N, Rodriguez-Barrientos CA, Aznar-Cervantes SD, et al. Silk Fibroin Films for Corneal Endothelial Regeneration: Transplant in a Rabbit Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 3357-3365.
 36. Ozcelik B, Brown KD, Blencowe A, et al. Biodegradable and biocompatible poly(ethylene glycol)-based hydrogel films for the regeneration of corneal endothelium. *Adv. Healthc Mater*. 2014; 3: 1496-1507.
 37. Williams R, Lace R, Kennedy S, et al. Biomaterials for Regenerative Medicine Approaches for the Anterior Segment of the Eye. *Adv. Healthc Mater*. 2018; 7: e1701328.
 38. Li FF, Carlsson D, Lohmann C, et al. Cellular and nerve regeneration within a biosynthetic extracellular matrix for corneal transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 15346-15351.
 39. Lagali NS, Griffith M, Shinozaki N, et al. Innervation of tissue-engineered corneal implants in a porcine model: a 1-year in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3537-3544.
 40. Liu W, Merrett K, Griffith M, et al. Recombinant human collagen for tissue engineered corneal

- substitutes. *Biomaterials* 2008; 29: 1147-1158.
41. Griffith M, Osborne R, Munger R, et al. Functional human corneal equivalents constructed from cell lines. *Science* 1999; 286: 2169-2172.
 42. Luo H, Lu Y, Wu T, et al. Construction of tissue-engineered cornea composed of amniotic epithelial cells and acellular porcine cornea for treating corneal alkali burn. *Biomaterials* 2013; 34: 6748-6759.
 43. McLaughlin CR, Acosta MC, Luna C, et al. Regeneration of functional nerves within full thickness collagen-phosphorylcholine corneal substitute implants in guinea pigs. *Biomaterials* 2010; 31: 2770-2778.
 44. Fagerholm P, Lagali NS, Merrett K, et al. A biosynthetic alternative to human donor tissue for inducing corneal regeneration: 24-month follow-up of a phase 1 clinical study. *Sci Transl Med* 2010; 2: 46ra61.
 45. Pinnamaneni N, Funderburgh JL. Concise review: stem cells in the corneal stroma. *Stem Cells* 2012; 30: 1059-1063.
 46. Du Y, Carlson EC, Funderburgh ML, et al. Stem cell therapy restores transparency to defective murine corneas. *Stem Cells* 2009; 27: 1635-1642.
 47. Doillon CJ, Watsky MA, Hakim M, et al. A collagen-based scaffold for a tissue engineered human cornea: physical and physiological properties. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 764-773.
 48. Orwin EJ, Borene ML, Hubel A. Biomechanical and optical characteristics of a corneal stromal equivalent. *J Biomech. Eng.* 2003; 125: 439-444.
 49. Duan X, Sheardown H. Dendrimer crosslinked collagen as a corneal tissue engineering scaffold: mechanical properties and corneal epithelial cell interactions. *Biomaterials* 2006; 27: 4608-4618.
 50. Flynn BP, Bhole AP, Saeidi N, et al. Mechanical strain stabilizes reconstituted collagen fibrils against enzymatic degradation by mammalian collagenase matrix metalloproteinase 8 (MMP-8). *PLoS One* 2010; 5: e12337.
 51. Ruberti J, Zieske JD. Prelude to corneal tissue engineering - gaining control of collagen organization. *Prog. Retin. Eye Res.* 2008; 27: 549-577.
 52. Fagerholm P, Lagali NS, Ong JA, et al. Stable corneal regeneration four years after implantation of a cell-free recombinant human collagen scaffold. *Biomaterials* 2014; 35: 2420-2427.
 53. Crab RA, Chau EP, Decoteau DM, et al. Microstructural characteristics of extracellular matrix produced by stromal fibroblasts. *Ann Biomed. Eng.* 2006; 34: 1615-1627.
 54. Crab RA, Hubel A. Influence of matrix processing on the optical and biomechanical properties of a corneal stroma equivalent. *Tissue Eng. Part A* 2008; 14: 173-182.
 55. Koulikovska M, Rafat M, Petrovski G, et al. Enhanced regeneration of corneal tissue via a bioengineered collagen construct implanted by a nondisruptive surgical technique. *Tissue Eng Part A.* 2015; 21: 1116-1130.
 56. Chen J, Li Q, Xu J, et al. Study on biocompatibility of complexes of collagen-chitosan-sodium hyaluronate and cornea. *Artif Organs* 2005; 29: 104-113.
 57. Torbet J, Malbouyres M, Builles N, et al. Orthogonal scaffold of magnetically aligned collagen lamellae for corneal stroma reconstruction. *Biomaterials* 2007; 28: 4268-4276.
 58. Mirazul Islam M, Cepla V, He C, et al. Functional fabrication of recombinant human collagen-phosphorylcholine hydrogels for regenerative medicine applications. *Acta Biomater.* 2015; 12: 70-80.
 59. Mimura T, Amano S, Yokoo S, et al. Tissue engineering of corneal stroma with rabbit fibroblast precursors and gelatin hydrogels. *Mol. Vis.* 2008; 14: 1819-1828.
 60. Lai JY. Corneal stromal cell growth on gelatin/chondroitin sulfate scaffolds modified at different NHS/EDC molar ratios. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 2036-2055.
 61. Kilic Bektas C, Hasirci V. Mimicking corneal stroma using keratocyte-loaded photopolymerizable methacrylated gelatin hydrogels. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12: e1899-e1910.
 62. Matthyssen S, Van den Bogerd B, Dhuhghail SN, et al. Corneal regeneration: A review of stromal replacements. *Acta Biomater.* 2018; 69: 31-41.
 63. Ma A, Zhao B, Bentley AJ, et al. Corneal epithelialisation on surface-modified hydrogel imp-

- lants: artificial cornea. *J Mater. Sci. Mater. Med.* 2011; 22: 663-670.
64. Tan XW, Hartman L, Tan KP, et al. In vivo biocompatibility of two PEG/PAA interpenetrating polymer networks as corneal inlays following deep stromal pocket implantation. *J Mater Sci. Mater. Med.* 2013; 24: 967-977.
 65. Wilson SL, El Haj AJ, Yang Y. Control of scar tissue formation in the cornea: strategies in clinical and corneal tissue engineering. *J Funct. Biomater.* 2012; 3: 642-687.
 66. O'Leary LE, Fallas JA, Bakota EL, et al. Multi-hierarchical self-assembly of a collagen mimetic peptide from triple helix to nanofibre and hydrogel. *Nat. Chem.* 2011; 3: 821- 828.
 67. Mirazul Islam M, Ravichandran R, Olsen D, et al. Self-assembled collagen-like-peptide implants as alternatives to human donor corneal transplantation. *RSC Adv.* 2016; 6: 55745-55749.
 68. Lin CC, Ritch R, Lin SM, et al. A new fish scale-derived scaffold for corneal regeneration. *Eur Cell Mater* 2010; 19: 50-57.
 69. van Essen TH, van Zijl L, Possemiers T, et al. Biocompatibility of a fish scale-derived artificial cornea: Cytotoxicity, cellular adhesion and phenotype, and in vivo immunogenicity. *Biomaterials* 2016; 81: 36-45.
 70. Bray LJ, George KA, Ainscough SL, et al. Human corneal epithelial equivalents constructed on Bombyx mori silk fibroin membranes. *Biomaterials* 2011; 32: 5086- 5091.
 71. Lawrence BD, Merchant JK, Pindrus MA, et al. Silk film biomaterials for cornea tissue engineering. *Biomaterials* 2009; 30: 1299-1308.
 72. Guan L, Tian P, Ge H, et al. Chitosan-functionalized silk fibroin 3D scaffold for keratocyte culture. *J Mol Histol.* 2013; 44: 609-618.
 73. Lee W, Miyagawa Y, Long C, et al. A comparison of three methods of decellularization of pig corneas to reduce immunogenicity. *Int. J. Ophthalmol.* 2014; 7: 587-593.
 74. Ma XY, Zhang Y, Zhu D, et al. Corneal Stroma Regeneration with Acellular Corneal Stroma Sheets and Keratocytes in a Rabbit Model. *PLoS One* 2015; 10: e0132705.
 75. Kong B, Mi S. Electrospun Scaffolds for Corneal Tissue Engineering: A Review. *Materials (Basel)* 2016; 9: pii: E614.
 76. Phu D, Wray LS, Warren RV, et al. Effect of substrate composition and alignment on corneal cell phenotype. *Tissue Eng. Part A* 2011; 17: 799-807.
 77. Acun A, Hasirci V. Construction of a collagen-based, split-thickness cornea substitute. *J Biomater Sci. Polym. Ed.* 2014; 25: 1110-1132.
 78. Ortega I, Ryan AJ, Deshpande P, et al. Combined microfabrication and electrospinning to produce 3-D architectures for corneal repair. *Acta Biomater* 2013; 9: 5511-5520.
 79. Wu J, Du Y, Watkins SC, et al. The engineering of organized human corneal tissue through the spatial guidance of corneal stromal stem cells. *Biomaterials* 2012; 33: 1343-1352.
 80. Salehi S, Bahners T, Gutmann JS, et al. Characterization of structural, mechanical and nano-mechanical properties of electrospun PGS/PCL fibers. *RSC Adv.* 2014; 4: 16951-16957.
 81. Chen J, Yan C, Zhu M, et al. Electrospun nanofibrous SF/P(LLA-CL) membrane: a potential substratum for endothelial keratoplasty. *Int. J. Nanomed.* 2015; 10: 3337-3350.
 82. Sharma S, Gupta D, Mohanty S, et al. Surface-modified electrospun poly(epsilon-caprolactone) scaffold with improved optical transparency and bioactivity for damaged ocular surface reconstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 899-907.
 83. Ye J, Shi X, Chen X, et al. Chitosan-modified, collagen-based biomimetic nanofibrous membranes as selective cell adhering wound dressing in the treatment of chemically burned corneas. *J. Mater. Chem. B.* 2014; 2: 4226-36
 84. Jester JV. Corneal crystallins and the development of cellular transparency. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008; 19: 82-93.
 85. Isaacson A, Swioklo S, Connon CJ. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent. *Exp. Eye Res.* 2018; 173: 188-193.
 86. Wu Z, Su X, Xu Y, et al. Bioprinting three-dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation. *Sci Rep* 2016; 6: 24474.
 87. Sorkio A, Koch L, Koivusalo L, et al. Human stem cell based corneal tissue mimicking structures using laser-assisted 3D bioprinting and functional bioinks. *Biomaterials* 2018; 171: 57-71.

Bölüm 14

HİPEK (Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi)

Selçuk GÜLMEZ¹

GİRİŞ

Peritoneal karsinomatozis (PK), ilerlemiş karın içi kanserlerin ölümcül bir belirtisidir. Sitoredüktif cerrahi (SRC) ile HIPEK'in yönetimi ve tedavisi son yüzyılda önemli ölçüde gelişmiştir (Tablo 1) (1).

Tablo 1: HIPEK ve SRC evrimini detaylandıran zaman çizelgesi.

Yıl	Gelişme
1930'lar	→ Over tümöründe adjuvan kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) + debulking cerrahi tanımı
1960'lar	→ Agresif SRC ile evre IV over kanserinde sağkalım artışı
1969	→ Psödomiksoma peritonei (PMP) hastalarında agresif bölgesel tedavi ile başarı raporu
1977	→ Hipertermik kavite içi perfüzyon için dağıtım sistemi ve infüzyon filtrasyon sistemlerinin tasarlanması; tümör yükünü azaltan sistemik termoterapi raporları
1979	→ PMP'li bir hastada ilk hipertermik tiotepa ile tedavi
1980'ler	→ P. H. Sugarbaker, çeşitli GI malignitelerinde tekniğin etkinliğini araştırdı, Belirli maligniteler için hedefe yönelik KT ajanların keşfi
1990'lar	→ Periton Kanseri İndeksi (PKİ) geliştirildi
1995	→ P. H. Sugarbaker'ın peritonektomi tekniğini açıklaması
2000'ler	→ O. Glehen ve F.N. Gilly, elde edilen SRC derecesini ölçmek için sitoredüksiyon (CC) skorunu tanımladılar

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, PMP: Psödomiksoma peritonei

¹ Uzm. Dr. Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği, selcukgulmez54@hotmail.com

ve sistemik konsantrasyonu düşük olup toleransı da iyi olmuştur. PİPAK'ın tekrarlanan uygulamaları 6-8 hafta aralıklarla mümkündür. PİPAK'ın birçok uygulamasından sonra kümülatif karaciğer veya böbrek toksisitesi rapor edilmemiştir. Halen, birçok faz II denemesi, yaygın PK'lı hastalarda hastalığın azaltılması için palyatif ve neoadjuvan amaçlı PİPAK'ın rolünü değerlendirmektedir. PİPAK sıklıkla sistemik kemoterapi ile birlikte kullanılır. Bu denemeler PİPAK'ın farklı ortamlardaki güvenliğini, fizibilitesini ve etkinliğini değerlendirecektir. O zamana kadar PİPAK, PK'lı hastalar için palyatif bir seçenek olarak kalmaktadır (6,12,32).

KAYNAKLAR

1. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):18-28. Doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106.
2. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Feb 15; 2(2): 68-75. Doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.68.
3. Spiliotis J, Halkia E, and de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy—current perspectives. *Curr Oncol.* 2016 Jun; 23(3): e266-e275. Doi: 10.3747/co.23.2831.
4. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest.* 2012 Mar;30(3):209-24. Doi: 10.3109/07357907.2012.654871.
5. Mehta SS, Bhatt A, and Olivier Glehen O. Cytoreductive Surgery and Peritonectomy Procedures. *Indian J Surg Oncol.* 2016 Jun; 7(2): 139-151. Doi: 10.1007/s13193-016-0505-5
6. Bhatt A. (2018). Management of Peritoneal Metastases- Cytoreductive Surgery, HIPEC and Beyond. Singapore: Springer Nature Pte Ltd.
7. Low RN, Barone RM, Rousset P. Peritoneal MRI in patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: History, clinical applications, and implementation. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Feb 28. pii: S0748-7983(19)30303-8. Doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.030.
8. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, et al. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy *Cancer* 2005;103:839-49. Doi:10.1002/cncr.20836
9. Canbay E, Yonemura Y. (2015). Peritoneal Surface Malignancies. Switzerland: Springer International Publishing
10. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996;15:49-58.
11. Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, et al. Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *BMC Cancer.* 2010;10:689. Doi: 10.1186/1471-2407-10-689
12. Vassos N, Piso P. Metastatic Colorectal Cancer to the Peritoneum: Current Treatment Options. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Sep 1;19(10):49. Doi: 10.1007/s11864-018-0563-8.
13. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb;7(1):29-44. Doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
14. Noh SH and Hyung WJ. (2019). Surgery for Gastric Cancer. Berlin: Springer-Verlag GmbH Germany
15. Glockzin G, Piso P, Schlitt HK. Surgical Approach Including Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Patients with Peritoneal Metastasis. *Viszeralmedizin* 2013;29:220-225 Doi: 10.1159/000354134

16. Bartlett DJ, Thacker PG Jr, Grotz TE, et al. Mucinous appendiceal neoplasms: classification, imaging, and HIPEC. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 May;44(5):1686-1702. doi: 10.1007/s00261-018-01888-y.
17. Rizvi SA, Syed W, Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Surg* 2018 August 27; 10(5): 49-56. Doi:10.4240/wjgs.v10.i5.49.
18. Boussios S, Moschetta M, Karathanasi A, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives. *Ann Gastroenterol*. 2018 Nov-Dec; 31(6): 659-669. Doi: 10.20524/aog.2018.0305
19. Sugarbaker PH. Update on the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Oct; 7(5): 599-608. Doi: 10.21037/tlcr.2018.08.03
20. Simkens GA, Rovers KP, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer Manag Res*. 2017 Jun 30;9:259-266. Doi: 10.2147/CMAR.S119569.
21. Simkens GA, van Oudheusden TR, Nieboer D, et al. Development of a Prognostic Nomogram for Patients with Peritoneally Metastasized Colorectal Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(13):4214-4221. Doi:10.1245/s10434-016-5211-6
22. Eng OS, Turaga KK. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2019 Apr;119(5):613-615. Doi: 10.1002/jso.25438.
23. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1575-81. Doi: 10.1245/s10434-011-1631-5.
24. López-Basave HN, Quiroz-Sandoval OA, Padilla-Rosciano AE, et al. Role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Cir Cir*. 2018;86(3):277-284. Doi: 10.24875/CIRU.M18000040.
25. Sugarbaker PH. The Seven Best from PSOGI 2016. *Ann Surg Oncol* (2017) 24:870-874. Doi: 10.1245/s10434-017-5793-7
26. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230e40. Doi: 10.1056/NEJMoa1708618
27. Wang Y, Ren F, Chen P, et al. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermic IntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC) versus Cyto Reductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Mar;45(3):301-309. Doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.528.
28. Jewell A, McMahon M, Khebele D. Heated Intraperitoneal Chemotherapy in the Management Of Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018 Sep 1;10(9). pii: E296. Doi: 10.3390/cancers10090296.
29. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb; 7(1): 45-57. Doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.111
30. Raspé C, Flöther L, Schneider R, et al. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jun;43(6):1013-1027. Doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.008.
31. Bleiler D, Bleiler S, and Sinner B. Perioperatives Management im Rahmen der CRS und HIPEC. *Chirurg* (2018) 89: 687. Doi: 10.1007/s00104-018-0677-3
32. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3504-11. Doi: 10.1245/s10434-013-3039-x.

Bölüm 15

GÖĞÜS HASTALIKLARINDA ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİNİN KULLANIMI

Ruşen UZUN¹

GİRİŞ

Bronkoskopi, bronkoskop adı verilen cihaz ile hava yollarının değerlendirilmesi işlemidir. Bu işlem ile trakea, ana bronşlar, lob ve segment bronşları sırasıyla görülebilmektedir. Patoloji saptanması halinde alınan biyopsi örnekleri ile mikrobiyolojik ve sitopatolojik değerlendirme yapılabilmektedir. Fakat hava yolu lümeni dışındaki patolojileri değerlendirmek olanaksızdır.

2000'li yılların başında kullanılmaya başlanan endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile hava yoluna komşu yapılar, büyümüş lenf nodları ve kitleler görülebilmektedir ve eş zamanlı örneklenebilir hale gelmiştir. Bu sayede EBUS ile hava yolunun dışındaki lezyonlardan da tanı konulma fırsatı doğmuştur.

EBUS ÇEŞİTLERİ

Günümüzde dünyada kullanımda olan iki tip EBUS cihazı bulunmaktadır.

- 1.Radyal prob EBUS (RP-EBUS)
- 2.Konveks prob EBUS (CP-EBUS)

CP-EBUS cihazı saptanan lezyondan eş zamanlı örnek alınmasına imkan sağlamaktadır. Bu avantajı nedeniyle, ülkemizdeki üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinin göğüs hastalıkları kliniklerinde genellikle bu cihaz kullanılmaktadır. Bu nedenle yazımızda CP-EBUS üzerinde durulacaktır.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye, uzunrusen07@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Fuso L, Varone F, Magnini D, et al. Ultrasonography of the Mediastinum: Techniques, Current Practice, and Future Directions. *Respir Care*. 2018;63(11):1421-1438. Doi: 10.4187/respcare.06047.
2. Kinoshita T, Ujiie H, Schwock J, et al. Clinical evaluation of the utility of a flexible 19-gauge EBUS-TBNA needle. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2388-2396. Doi: 10.21037/jtd.2018.04.50
3. Yarmus L, Akulian J, Ortiz R, et al. A randomized controlled trial evaluating airway inspection effectiveness during endobronchial ultrasound bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):1825-32. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.42.
4. Tyan C, Patel P, Czarnecka K, et al. Flexible 19-Gauge Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Needle: First Experience. *Respiration* 2017;94(1):52-57. Doi: 10.1159/000475504.
5. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Techniques and Challenges. *J Cytol*. 2019;36(1):65-70. Doi: 10.4103/JOC.JOC_171_18.
6. Van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology, Task Force on Specimen Guidelines. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration* 2014;88(6):500-517.
7. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(3):816-835. Doi: 10.1378/chest.15-1216.
8. Alici IO, Yılmaz Demirci N, Yılmaz A, et al. The sonographic features of malignant mediastinal lymph nodes and a proposal for an algorithmic approach for sampling during endobronchial ultrasound. *Clin Respir J*. 2016;10(5):606-13. Doi: 10.1111/crj.12267.
9. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, et al. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(6):1009-14. Doi: 10.1097/JTO.0b013e31824cbafa.
10. Vanderlaan PA, Wang HH, Majid A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): an overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathology* 2014;122:561-76. Doi: 10.1002/cncy.21431.
11. Nakajima T, Yasufuku K, Yoshino I. Current status and perspective of EBUS-TBNA. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013;61(7):390-6. Doi: 10.1007/s11748-013-0224-6.
12. Özbudak İH, Sadullahoğlu C. Endobronşiyal ultrason transbronşiyal iğne aspirasyonu materyallerinde histopatolojik değerlendirme. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2017; 10: 56-64. Doi: 10.5578/tcb.2017.030.
13. Dhooria S, Sehgal IS, Gupta N, et al. Diagnostic yield and complications of EBUS-TBNA performed under bronchoscopist-directed conscious sedation: Single center experience of 1004 subjects. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(1):7-14.
14. Tyan CC, Machuca T, Czarnecka K, et al. Performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy. *Respiration* 2017;94(5):457-464. Doi: 10.1159/000479745.
15. Prasad KT, Muthu V, Sehgal IS, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in HIV-infected patients with undiagnosed intrathoracic lymphadenopathy. *Lung India*. 2018;35(5):379-383. Doi: 10.4103/lungindia.lungindia_480_17.
16. Crombag LM, Annema JT. Left adrenal gland analysis in lung cancer patients using the endobronchial ultrasound scope: A feasibility trial. *Respiration*. 2016;91(3):235-40. Doi: 10.1159/000443991.
17. Erer OF, Cimen P, Unlu M, et al. Four cases of pulmonary thromboembolism diagnosed by endobronchial ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 2017;45(7):441-444. Doi: 10.1002/jcu.22420.

18. Maturu VN, Dhooria S, Agarwal R. Efficacy and safety of transbronchial needle aspiration in diagnosis and treatment of mediastinal bronchogenic cysts: Systematic review of case reports. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015;22(3):195-203. Doi: 10.1097/LBR.0000000000000174.
19. Dhooria S, Madan K, Pattabhiraman V, et al. A multicenter study on the utility and safety of EBUS-TBNA and EUS-B-FNA in children. *Pediatr Pulmonol.*2016;51(10):1031-1039. Doi: 10.1002/ppul.23415.
20. Singh N, Singh S, Singh V. Learning curve: Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *Lung India* 2019;36(2):178-179. Doi: 10.4103/lungindia.lungindia_434_18.
21. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2003;123:1693–717.
22. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J.* 2002;19(2):356–73.

Bölüm 16

ROBOTİK REHABİLİTASYON

Kübra USTAÖMER¹

GİRİŞ

Robotik teknoloji son yıllarda belirgin şekilde gelişmiş, hızlı ve güçlü bilgisayarlar ve bilişimsel yaklaşımlar, kapsamlı elektromekanik bileşenler hayatımıza girmiştir. Bu alanda 1980'li yıllarda başlayan 1990'lı yıllardan sonra ivme kazanarak devam eden çalışmalar ve gelişmeler ile robotik cihazlar rehabilitasyonda kullanılır hale gelerek rehabilitasyonda umut veren yeni teknolojiler olarak görülmeye başlanmıştır.

Robot Nedir?

Robot, sensörler aracılığıyla çevresini algılayan, algıladıklarını yorumlayan, bu sonuçlara göre karar veren, verdiği kararın sonucuna göre davranan (yapay zeka), eylem olarak hareket organlarını çalıştıran veya durduran (multifonksiyonel-manipulatörler) teknolojik bir aygıt (bir görevi yerine getiren ve tekrar- programlanabilen özelleşmiş cihazlar) olarak tanımlanır (1).

Rehabilitasyon Nedir?

Engelli olan veya olma ihtimali olan kişilerde, bu kişilerin çevreleriyle etkileşimlerinde optimum fonksiyonelliğe erişilmesi ve sürdürülmesi için gerekli olan destekleyici önlemler olarak tanımlanmıştır (2). Engelli kişilerin fonksiyon kısıtlılığının giderilmesi, fonksiyonel kalması veya eve-topluma dönebilmesi, bağımsız yaşayabilmesi, eğitime katılabilmesi, iş ve şehir hayatına dönmesi için gereklidir (2). Rehabilitasyonda fonksiyon kaybının önlenmesi, fonksiyon kaybetme hızının yavaşlatılması, fonksiyonda düzelme veya normal haline getirilmesi, kaybolan fonksiyonun kompanse edilmesi ve son fonksiyonun korunması amaçlanır (2).

¹ Dr Öğr Üyesi Kübra Ustaömer Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı kustaomer@nku.edu.tr



Şekil 3. Giyilebilir ekzoiskelet, ReWalk Personal exoskeleton
<https://rewalk.com/rewalk-personal-3/>

KAYNAKLAR

1. Wikipedia(2019). Robot. (06.08.2019 tarihinde <https://tr.wikipedia.org/wiki/Robot>).
2. WHO (2011). WHO Guidelines on Health-Related Rehabilitation . (06.08.2019 tarihinde https://www.who.int/disabilities/care/rehabilitation_guidelines_concept.pdf).
3. Nudo RJ. Plasticity. *NeuroRx*. 2006;3:420-427.
4. Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:887. Doi:10.3389/fnhum.2013.00887
5. Monfils MH, Plautz EJ, Kleim JA. In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *Neuroscientist*. 2005;11(5):471-483.
6. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol*. 1994;71(6):2543-2547.
7. Timmermans AAA, Spooen AIF, Kingma H. Influence of task-oriented training content on skilled arm-hand performance in stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(9):858-870. Doi:10.1177/1545968310368963
8. Maciejasz P, Eschweiler J, Gerlach-Hahn K. A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11(1):3. Doi: 10.1186/1743-0003-11-3.
9. Krebs HI, Volpe BT, Hesse S, Lo AC, (2010). Rehabilitation Robotics. Frontera WR (Ed) *Delisa's Physical Medicine & Rehabilitation* içinde (2187-2200). Philedalphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins
10. Masia L, Xiloyannis M, Khanh DB, Wilson AC, Contu S, Yongtae KG (2018). Actuation for robot-aided rehabilitation: Design and control strategies Roberto Colombo, Vittorio Sanguineti (Eds) *Rehabilitation Robotics* içinde (47-61). Londra: Elsevier/Academic Press
11. Klamroth-Marganska V, (2018). Three-dimensional, taskoriented robot therapy. Roberto Colombo, Vittorio Sanguineti (Eds) *Rehabilitation Robotics* içinde (193-204). Londra: Elsevier/Academic Press
12. Frisoli A, 2018. Exoskeletons for upper limb rehabilitation. Roberto Colombo, Vittorio Sanguineti (Eds) *Rehabilitation Robotics* içinde (75-87). Londra: Elsevier/Academic Press.
13. Proietti T, Guigon E, Roby-Brami A. Modifying upper-limb inter-joint coordination in healthy subjects by training with a robotic exoskeleton. *J Neuroeng Rehabil* 2017;14(1):55. Doi: 10.1186/s12984-017-0254-x.

14. Nam HS, Koh S, Lee YJ. Biomechanical reactions of exoskeleton neurorehabilitation robots in spastic elbows and wrists. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2017;25(11):2196–203. Doi: 10.1109/TNSRE.2017.2714203
15. Crea S, Cempini M, Mazzoleni S. Phase-II clinical validation of a powered exoskeleton for the treatment of elbow spasticity. *Front Neurosci* 2017;11:1–10. Doi: 10.3389/fnins.2017.00261.
16. Moreno JC, Figueiredo J, Pons JL,(2018). Exoskeletons for lower-limb rehabilitation. Roberto Colombo, Vittorio Sanguineti (Eds) *Rehabilitation Robotics içinde* (90-99). Londra: Elsevier/Academic Press.
17. Contreras-Vidal JL, Bhagat NA, Brantley J. Powered exoskeletons for bipedal locomotion after spinal cord injury. *J Neural Eng* 2016;13(3). Doi: 10.1088/1741-2560/13/3/031001.
18. Miller LE, Zimmermann AK, Herbert WG. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. *Med Devices* 2016;9:455–466. Doi: 10.2147/MDER.S103102
19. Colombo R, Pisano F, Mazzone A. Design strategies to improve patient motivation during robot-aided rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil* 2007;4(3). Doi:10.1186/1743-0003-4-3.
20. Veerbeek JM, Langbroek-Amersfoort AC, van Wegen EEH. Effects of robot-assisted therapy for the upper limb after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurorehab Neural Rehabil* 2017;31(2):107–121.
21. Mehrholz J, Pohl M, Platz T. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 3;9:CD006876. Doi: 10.1002/14651858.CD006876.pub5. Review.
22. Mehrholz J, Pohl M, Platz T. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11
23. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35(11):2529–2539. Doi: 10.1161/01.STR.0000143153.76460.7d
24. French B, Thomas LH, Coupe J. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD006073. Doi: 10.1002/14651858.CD006073.pub3.
25. Marchal-Crespo L, Riener R(2018). Robot-assisted gait training. Roberto Colombo, Vittorio Sanguineti (Eds) *Rehabilitation Robotics içinde* (227-247). Londra: Elsevier/Academic Press.
26. Mehrholz J, Thomas S, Werner C. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 10;5:CD006185. Doi:10.1002/14651858.CD006185.pub4. Review.
27. Mehrholz J, Kugler J. Locomotor training for walking after spinal cord injury. Pohl M. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD006676 . Doi: 10.1002/14651858
28. Roby-Brami A, Jarrassé N (2018). Wearable robotic systems and their applications for Neurorehabilitation. Roberto Colombo, Vittorio Sanguineti (Eds) *Rehabilitation Robotics içinde* (241-252). Londra: Elsevier/Academic Press.
29. Wolf SL, Sahu K, Bay RC. The HAAP (Home Arm Assistance Progression Initiative) trial: a novel robotics delivery approach in stroke rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 2015;29(10):958–68. Doi: 10.1177/1545968315575612
30. Housley SN, Fitzgerald K, Buttler AJ, (2018). Telerehabilitation Robotics: Overview of approaches and clinical outcomes. Roberto Colombo, Vittorio Sanguineti (Eds) *Rehabilitation Robotics içinde* (333-346). Londra: Elsevier/Academic Press.
31. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* .2016;15(9):913–924. Doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4
32. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association *Circulation*.2014;129(3):e28–292. Doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
33. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stro-

- ke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22(3-5):281-299.
34. Nudo RJ. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):638-644. Doi: 10.1016/j.conb.2006.10.004
 35. Wirz M, Zemon DH, Rupp R, et al. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(4):672-680. Doi: 10.1016/j.apmr.2004.08.004
 36. Winchester P, McColl R, Querry R, et al. Changes in supraspinal activation patterns following robotic locomotor therapy in motor-incomplete spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(4):313-324. Doi: 10.1177/1545968305281515
 37. Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 2011;91(1):48-60. DOI:10.2522/ptj.20090359
 38. Hornby G, Campbell D, Zemon D, Kahn J. Clinical and quantitative evaluation of robotic-assisted treadmill walking to retrain ambulation after spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2005;11(2):1-17. DOI: 10.1310/14Q9-AD7M-FXX9-1G2J
 39. Cheung EYY, Ng TKW, Yu KKK. Robot-Assisted Training for People With Spinal Cord Injury: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Nov;98(11):2320-2331.e12. Doi: 10.1016/j.apmr.2017.05.015. Epub 2017 Jun 20. Review.
 40. Compston A. (2005). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. China: Churchill Livingstone: Elsevier.
 41. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-722. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
 42. Feys P, Coninx K, Kerkhofs L, et al. Robot-supported upper limb training in a virtual learning environment: a pilot randomized controlled trial in persons with MS. *J Neuroeng Rehabil*. 2015;12:60. Doi: 10.1186/s12984-015-0043-3
 43. Maris A, Coninx K, Seelen H, et al. The impact of robot-mediated adaptive I-TRAVLE training on impaired upper limb function in chronic stroke and multiple sclerosis. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2017;1-9. Doi:10.1080/17483107.2016.1278467
 44. Morris ME, Cantwell C, Vowels L. Changes in gait and fatigue from morning to afternoon in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(3):361-365. Doi:10.1136/jnnp.72.3.361
 45. Giesser B, Beres-Jones J, Budovitch A. Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. 2007;13(2):224-231. Doi: 10.1177/1352458506070663
 46. Lo AC, Triche EW. Improving gait in multiple sclerosis using robot-assisted, body weight supported treadmill training. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(6):661-671 Doi: 10.1177/1545968308318473
 47. Pilutti LA, Lelli DA, Paulseth JE, et al. Effects of 12 weeks of supported treadmill training on functional ability and quality of life in progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(1):31-36. Doi: 10.1016/j.apmr.2010.08.027
 48. Beer S, Aschbacher B, Manoglou D. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Mult Scler*. 2008;14(2):231-236. Doi: 10.1177/1352458507082358
 49. Vaney C, Gattlen B, Lugon-Moulin V, et al. Robotic-assisted step training (lokomat) not superior to equal intensity of overground rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(3):212-221. Doi: 10.1177/1545968311425923
 50. Schwartz I, Sajin A, Moreh E, et al. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis patients: a randomized trial. *Mult Scler*. 2012;18(6):881-890. Doi: 10.1177/1352458511431075
 51. Jones MW, Morgan E, Shelton JE. Cerebral palsy: introduction and diagnosis (part I). *J Pediatr Health Care*. 2007 May-Jun;21(3):146-152. Doi: 10.1016/j.pedhc.2006.06.007
 52. Center for Disease Control and Prevention. Cerebral palsy. Available from <https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/data.html> (Page last reviewed: March 9, 2018)
 53. Chen YP, Howard AM. Effects of robotic therapy on upper-extremity function in child-

- ren with cerebral palsy: A systematic review. *Dev Neurorehabil.* 2016;19(1):64-71. Doi: 10.3109/17518423.2014.899648. Epub 2014 Apr 11.
54. Fasoli SE, Ladenheim B, Mast J. New horizons for robot-assisted therapy in pediatrics. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2012;91(11 Suppl 3):S280-S289 Doi:10.1097/PHM.0b013e31826bcff4
 55. Krebs HI, Ladenheim B, Hippolyte C. Robot-assisted task-specific training in cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2009;51(Suppl 4):140-145. Doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03416.x
 56. Boyd RN, Morris ME, Graham HK. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: A systemic review. *European Journal of Neurology.* 2001;8(Suppl. 5):150-166
 57. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd R. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics.* 2009;123(6):e1111-e1122 Doi:10.1097/PHM.0b013e31826bcff4
 58. Carvalho I, Pinto SM, Chagas DDV. Robotic Gait Training for Individuals With Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 Nov;98(11):2332-2344. Doi: 10.1016/j.apmr.2017.06.018. Epub 2017 Jul 24.
 59. Rose J, Gamble J.G., Burgos A. Energy expenditure index of walking for normal children and for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1990; 32: pp. 333-340 Doi: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16945.x
 60. Miguel Cruz A, Ríos Rincón AM, Rodríguez Dueñas WR. What does the literature say about using robots on children with disabilities? *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2017 Jul;12(5):429-440. Doi: 10.1080/17483107.2017.1318308. Epub 2017 Apr 25.
 61. Nolan KJ, Karunakaran KK, Ehrenberg N. Robotic Exoskeleton for Inpatient Rehabilitation in a Young Adult with Traumatic Brain Injury. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul;2018:2809-2812. Doi: 10.1109/EMBC.2018.8512745 Gait Training.
 62. Esquenazi A, Lee S, Packel AT. A randomized comparative study of manually assisted versus robotic-assisted body weight supported treadmill training in persons with a traumatic brain injury. *PM R.* 2013 Apr;5(4):280-290. Doi: 10.1016/j.pmrj.2012.10.009. Epub 2012 Nov 27.
 63. Esquenazi A, Lee S, Wikoff A. A Comparison of Locomotor Therapy Interventions: Partial-Body Weight-Supported Treadmill, Lokomat, and G-EO Training in People With Traumatic Brain Injury. *PM R.* 2017 Sep;9(9):839-846. Doi: 10.1016/j.pmrj.2016.12.010. Epub 2017 Jan 16.
 64. Newton RA. Balance abilities in individuals with moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1995 Jul;9(5):445-451.
 65. Nolan KJ, Karunakaran KK, Ehrenberg N. Robotic Exoskeleton Gait Training for Inpatient Rehabilitation in a Young Adult with Traumatic Brain Injury. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul;2018:2809-2812. Doi:10.1109/EMBC.2018.8512745
 66. Sacco K, Cauda F, D'Agata F. A combined robotic and cognitive training for locomotor rehabilitation: evidences of cerebral functional reorganization in two chronic traumatic brain injured patients. *Front Hum Neurosci.* 2011 Nov 23;5:146. Doi: 10.3389/fnhum.2011.00146. eCollection 2011.
 67. Dvorkin AY, Ramaiya M, Larson EB. A "virtually minimal" visuo-haptic training of attention in severe traumatic brain injury. *J Neuroeng Rehabil.* 2013 Aug 9;10:92. Doi: 10.1186/1743-0003-10-92.
 68. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S60-4. Doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.005. Epub 2015 Sep 3. Review.
 69. Alves Da Rocha P, McClelland J, Morris ME. Complementary physical therapies for movement disorders in Parkinson's disease: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015 Dec;51(6):693-704. Epub 2015 Jul 3
 70. Alwardat M. Effectiveness of robot-assisted gait training on freezing of gait in people with Parkinson disease: evidence from a literature review. *Etoom M.J Exerc Rehabil.* 2019 Apr

- 26;15(2):187-192. Doi: 10.12965/jer.1836618.309. eCollection 2019 Apr. Review.
71. Nerz C, Schwickert L, Becker C. Effectiveness of robot-assisted training added to conventional rehabilitation in patients with humeral fracture early after surgical treatment: protocol of a randomised, controlled, multicentre trial. *Trials*. 2017 Dec 6;18(1):589. Doi: 10.1186/s13063-017-2274-z.
 72. Yoshikawa K, Mutsuzaki H, Sano A. Training with Hybrid Assistive Limb for walking function after total knee arthroplasty. *Orthop Surg Res*. 2018 Jul 3;13(1):163. Doi: 10.1186/s13018-018-0875-1

Bölüm 17

RADYOLOJİ'NİN DÜNÜ, BUGÜNÜ, YARINI: RADYOLOJİ NEREYE GİDİYOR ? RADYOLOJİ'DE YAPAY ZEKANIN YERİ

Hüseyin Alper KIZILOĞLU¹

GİRİŞ

Bu kısımda radyolojideki başlıca gelişmeler ve sağladıkları genel yararlar anlatılacak, bu geçmiş vizyonu ile geleceğin radyolojisini daha iyi anlatılmaya çalışılmaktadır.

Radyolojinin Tarihçesi

8 Kasım 1895 gününde Alman Fizik Profesörü Wilhelm Conrad Röntgen tarafından keşfedilen X- ışınları tıpta yeni bir çağ açmıştır ve Radyoloji biliminin doğmasına neden olmuştur. Keşif sırasında Röntgen, Würzburg Üniversitesindeki laboratuvarında bir Crookes tüpünü indüksiyon bobinine bağlayıp tüpten yüksek gerilimli akım geçirilmiş ve tüpten uzaktaki cam kavanoz içerisindeki baryumlu platisyanür kristallerinde bir takım ışımlar gözlemlemiştir. Bu parıltılara o ana kadar bilinmemesinden dolayı X-ışınları adını vermiştir. Yeni keşfedilen X-ışınlarının değişik cisimleri farklı oranlarda geçebildiğini ve kurşun plakalarla tutulabildiğini de keşfetmiştir. Bu gözlem üzerine içerisinde fotoğraf plağı bulunan kaset üzerine eşi bayan Röntgen'in elini yerleştirerek tarihteki ilk röntgenogramı elde etmiş oldu. W.C. Röntgen X-ışınını keşfettikten çok kısa bir süre sonra H. Antonie Becquerel X-ışınları ile çalışırken uranyum elementinin radyoaktifliğini keşfetmiştir, bu aşamadan sonra da Cruie ise radyum elementini keşfetmiştir. Söz konusu bu keşifler sonrasında Radyoloji adı ile anılan yeni bir bilim dalı doğmuştur. X-ışınının keşfi, 1901 yılında ilk kez verilmeye başlayan Nobel Fizik Ödülünü W.C. Röntgen'e kazandırmıştır. Ülkemizde X-ışını öncelikle tıp dışı alanda kullanılmıştır. Galatasaray Lisesi fizik ve matematik öğretmeni Mösyö Izuar ilk defa ülkemizde X-ışınını kullanan kişidir. Mösyö Izuar, para cüzdanı içerisindeki metal

¹ Niğde Ömer Halisdemir EAH , Radyoloji Uzmanı , alperkzloglu@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Baxt WG. Application of artificial neural networks to clinical medicine. *Lancet* 1995;346:1135-8.
2. Ergezer H, Dikmen M, Özdemir E. Yapay sinir ağları ve tanıma sistemleri. *PiVOLKA* 2003;2(6):14-17.
3. Leung SC, Fulcher J. Classification of user expertise level by neural networks. *Int J Neural Syst* 1997;8(2):155-71.
4. Heiss JE, Held CM, Estevez PA, Perez CA, Holzmann CA, Perez JP. Classification of sleep stages in infants: a neuro fuzzy approach. *Eng Med Biol Mag* 2002;21(5):147-51.
5. Nauck D, Klawonn F, Kruse R. *Foundations of neuro- fuzzy systems*. Wiley Chichester 1997;187-221.
6. Basheer IA, Hajmeer M. Artificial neural networks: Fundamentals, computing, design, and application. *Journal of Microbiological Methods* 2000;43:3-31.
7. Hollander JE, Sease KL, Sparano DM, Sites FD, Shofer FS, Baxt WG. Effects of neural network feedback to physicians on admit/discharge decision for emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 2004;44(3):199-205.
8. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler shift ultrasound. *Proceeding of the Royal Society of Medicine* 1974;67:447-449.
9. Goldberg DE, Samanti MP. Engineering optimization via genetic algorithm. *Proceedings of the Ninth Conference on Electronic Computation* 1986;471-482.
10. Goldberg DE. *Genetic Algorithms in Search, Optimization Machine Learning*. Addison-Wesley 1989;1-411.
11. Rafiee A, Moradi MH, Farzaneh MR. Novel genetic-neurofuzzy filter for speckle reduction from sonography images. *J Digit Imaging* 2004;17(4):292-300.
12. Zadeh, LA. Biological application of the theory of fuzzy sets and systems on Biocybernetics of the Central Nervous System, *Proc Int Sym* 1969;199-212
13. Kalmanson D, Stegall HF. Cardiovascular investigations and fuzzy set theory. *American Journal of Cardiology* 1975 35:80-84.

Bölüm 18

RENKLİ MR

Nevit DİLMEN¹

GİRİŞ

Uzay Yolu dizisinde tıbbi tarama yapan tricorder adlı avuç içi cihazı hatırlayanlar olabilir (1). Tricorder, Atılğan gemisinde Mr.Spock'ın kullandığı, insanları ve bilmediğiniz canlıları, mekanları incelemek, teknik verilerini elde etmek için kullanılan bilim kurgu cihazı idi. Bu avuç içi cihaz tanı için gereken tüm bilgileri sağlamaktaydı. Belki gelecekte cep telefonumuz bize her türlü hastalığımızı söyleyecektir. Bu gelişmenin anlık mı, aşama aşama mı olacağını soracak olursanız kitabın diğer bölümlerinden gördüğümüz gibi gelişmeler hızlı ancak adım adım gerçekleşmektedir. Görme için, gözümüz görünür spektrumdaki ışığı, algıladığımız görüntüye çevirirken, işitme için, kulağımız havadaki titreşimleri algıladığımız sese çevirmektedir. Tıbbi görüntüleme bir enerji şekli madde ile etkileşip, etkileşimin sonucu bir sensor ile kaydedilmektedir. Ses dalgaları, radyo dalgaları, X-ışınları gibi enerji şekilleri görüntüye dönüşmektedir. 1895'te X-ışını keşfinden bu yana, son 124 yılda, ister kullandığımız enerji şekilleri olsun, isterse de bilgisayarda bilgi işleme olsun, pek çok konuda fizik kurallarının sınırlarını zorladık. Bir değişim yaratırken şu şekilde düşünebiliriz: Karşılaştığımız problem nedir? Nasıl bir çözüm buldum? Bundan sonraki adım nedir? Bu yüzden renkli MR hakkında, nedir ve nasıl sorularından önce neden sorusunu yanıtlamaya çalışacağım. Radyolojide artan görüntü sayısı ve doktor sayısındaki kısıtlılık, değerlendirme aşamasında bir darboğaz yaratmaktadır. MR görüntülerinin siyah beyaz olması, radyoloji uzmanlarının eğitimini güçleştirmekte, uzman olmayan kişilerin radyolojik görüntülerini değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. 100 yıl önce, 6 yıllık tıp eğitimi bitiren hekimler, mezuniyet sonrası kendini yetkin hissediyordu. Radyoloji eğitimi 4 sene olup, sadece X-ışınları ile sınırlı idi. Günümüzde artan bilgilerden

¹ Radyoloji Uzmanı, Sonomed Tıbbi Görüntüleme Merkezi, NevitDilmen@Sonomed.com.tr

görüntülerini farklı katsayılarla çarparak birleştirilmişlerdir. (9,10) PubMed'den yapılan arama sonucunda "Color MRI" için bir sonuç alınamamakta olup, atıfta bulunulan yayınlarda tanımlanan yöntemler ile bu bölümde gösterilen renk değerleri ve sonuçlar kalite ve anlaşılabilirlik açısından farklılık göstermektedir. (11)

SONUÇ

Renkli MR ve renkli MRA, "kavramın ispatı" düzeyinde, temel fizyolojisi, tarihçesi, örnekleri, oluşturma yöntemleri ve yorumlanması gösterilmiştir. MR görüntülerinin, ekranda sunum kurallarını yıkan bu dönüşümün, yararları ve çekince konusu olabilecek yönleri sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Wikipedia, Çoklu yazar, Medical tricorder https://en.wikipedia.org/wiki/Medical_tricorder (28/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır)
2. Dilmen N, Torum Eroglu B, Three color vision and Full Color MRI 2012 https://www.academia.edu/1474115/Full_Color_Trchromatic_MRI (28/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır)
3. Dilmen N. How to Create Trichromatic Color MRI using GIMP. 2012 <http://nevit.blogspot.com/2012/04/how-to-create-trichromatic-color-mri.html> (28/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır)
4. Dilmen N, Coşkun S. A RGB Image Composer Plugin For Osirix. 2018 <https://github.com/dreampowder/Osirix-ColorMRI> (28/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır)
5. Dilmen N. How to Create Color MR Angiography using Osirix and Color MRI Plugin, 2018 <http://nevit.blogspot.com/2018/04/how-to-creat-color-mr-angiography-using.html> (28/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır)
6. W. E. Phillips, H. K. Brown, J. Bouza and R. E. Figueroa, Neuroradiologic MR Applications with Multiparametric Color Composite Display, Magnetic Resonance Imaging, Vol. 14, No. 1, 1996, 59-72. doi:10.1016/0730-725X (95)02043-S
7. K. L. Weiss, S. O. Stiving, E. E. Herderick, J. F. Cornhill and D. W. Chakeres, Hybrid Color MR Imaging Display, American Journal of Roentgenology, Vol. 149, No. 4, 1987, 825-829. DOI: 10.2214/ajr.149.4.825
8. M. G. Wells, P. F. Sharp and A. N. Law, Principles and Appraisal of Combined Images in NMR, Medical and Biological Engineering and Computing, Vol. 27, No. 3, 1989, 277-280. doi:10.1007/BF02441485
9. R. L. Kamman, G. P. Stomp and H. J. Berendsen, Unified Multiple-Feature Color Display for MR Images, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 9, No. 2, 1989, 53-55. doi: 10.1002/mrm.1910090209
10. H. K. Brown, T. R. Hazelton and M. L. Silbiger, Generation of Color Composites for Enhanced Tissue Differentiation in Magnetic Resonance Imaging of the Brain, American Journal of Anatomy, Vol. 192, No. 1, 1991, 23-34. doi:10.1002/aja.1001920104
11. H. K. Brown, T. R. Hazelton, J. V. Fiorica, A. K. Parsons, L. P. Clarke and M. L. Silbiger, Composite and Classified Color Display in MR Imaging of the Female Pelvis, Magnetic Resonance Imaging, Vol. 10, No. 1, 1992, 143-154. doi:10.1016/0730-725X (92)90384-C
12. PubMed, Arama sonucu, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22color+mri%22> (08/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır)

Bölüm 19

TIBBİ GÖRÜNTÜLEMEDE ÜÇ BOYUTLU YAZICI KULLANIMI

Ali Ege TERZİBAŞIOĞLU¹

GİRİŞ

Tıbbi görüntüleme üç boyutlu (3D) yazıcılar son yıllarda giderek artan şekilde klinik kullanıma giren yeni nesil bir teknolojidir.

Çeşitli hasta grupları ve olgularda özellikle cerrahi branşlarda teşhis, tedavi ve cerrahi planlamada yararı anlaşılan bu uygulama için bazı teknik gereklilikler bulunmaktadır.

Üç boyutlu modellemenin tıpta kullanımı ile ilgili literatürdeki yayınların sayısı son yıllarda oldukça hızlı bir şekilde artmakta ve bu konudaki bilgi birikimi ile kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Üç boyutlu yazıcıların pratikteki en dikkat çeken özelliği ticari ürün üretiminde gerekli olan yüksek maliyetli kalıp üretimine ihtiyaç duyulmadan tek bir ürünün tasarlanarak model oluşturulmasındaki kolaylıktır. İhtiyaç duyulan model bilgisayar ortamında açık kaynak kodlu yazılımlar kullanılarak tasarlanıp üretilmektedir.

Dijital radyolojik görüntüler DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında elde edilmektedir ancak üç boyutlu yazıcılar STL (Standard Tessellation Language) formatına ihtiyaç duymaktadır. Bunun için elde edilen verinin önce uygun formata dönüştürülmesi ve gerekli işlemlerden geçirilerek modellemenin yapılması gerekmektedir.

Üç Boyutlu Yazıcıların Kısa Tarihçesi

Üç boyutlu yazıcı teknolojisi Charles Hull tarafından 1984'te bulunmuş 1986'da patenti onaylanmıştır (1), kendisi bu tekniğe "Stereolitografi (Stereolithography)"

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Nişantaşı Üniversitesi, Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, egeterzibasoglu@gmail.com

model baskısını oluşturmada klinisyen ve cerrahlar ile arada köprü görevi gören merkezi bir rol üstlenmektedir. 3D yazıcıların kullanım alanı giderek çeşitlenmektedir, gelişmeye açıktır. 3D baskı laboratuvarlarının kurulması oluşturduğu maliyete karşın çalışılan departmanın ve kurumun değerini arttırmakta araştırma ve geliştirmeye etkin katkı sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hull C. Apparatus for Production of Three-Dimensional Object by Stereolithography. U. S. Patent 4,575,330, 1986.
2. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, et al. Medical 3D Printing for the Radiologist. *Radiographics*. 2015 Nov-Dec;35(7):1965-88.
3. C. Lee Ventola, MS. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*. 2014 Oct; 39(10): 704-711.
4. Ballard DH, Trace AP, Ali S, et al. Clinical Applications of 3D Printing: Primer for Radiologists. *Acad Radiol*. 2018 Jan;25(1):52-65. doi: 10.1016/j.acra.2017.08.004. Epub 2017 Oct 10.
5. Hiller J, Lipson H. STL 2.0: a proposal for a universal multimaterial Additive Manufacturing File format. *Proceedings of the Solid Freeform Fabrication Symposium 2009*. Austin, Texas, 2009; 266-278.
6. Mahesh M. Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector. *RadioGraphics* 2002;22(4):949-962.
7. Harrysson OL, Hosni YA, Nayfeh JF. Custom-designed orthopedic implants evaluated using finite element analysis of patient-specific computed tomography data: femoral-component case study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:91.
8. <https://www.osirix-viewer.com/>
9. <https://www.slicer.org/>
10. <http://www.meshmixer.com/>
11. <http://www.meshlab.net/>
12. U.S. Food and Drug Administration. Public workshop: additive manufacturing of medical devices—an interactive discussion on the technical considerations of 3D printing. http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/Workshops_Conferences/ucm397324.htm. Published 2014. Accessed February 2, 2015.
13. U.S. Department of Health and Human Services–National Institutes of Health. NIH 3D print exchange 2015. <http://3dprint.nih.gov>. Published 2015. Accessed February 2, 2015.
14. Marro A, Bandukwala T, Mak W. Three-Dimensional Printing and Medical Imaging: A Review of the Methods and Applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016;45:2-9.
15. Singare S, Dichen L, Bingheng L, et al. Customized design and manufacturing of chin implant based on rapid prototyping. *Rapid Prototyp J*. 2005;11(2):113-8.
16. Cohen A, Laviv A, Berman P, et al. Mandibular reconstruction using stereolithographic 3-dimensional printing modeling technology. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009;108(5):661-6.
17. Liu Y, Xu L, Zhu H, et al. Technical procedures for template-guided surgery for mandibular reconstruction based on digital design and manufacturing. *Biomed Eng Online*. 2014;13(1):63.
18. Chung KJ, Hong DY, Kim YT, et al. Preshaping Plates for Minimally Invasive Fixation of Calcaneal Fractures Using a Real-Size 3D-Printed Model as a Preoperative and Intraoperative Tool. *Foot Ankle Int*. 2014;35:1231-6.
19. Singare S, Yaxiong L, Dichen L, et al. Fabrication of customised maxillofacial prosthesis using computer-aided design and rapid prototyping techniques. *Rapid Prototyp J*. 2006;12(4):206-13.
20. Singare S, Dichen L, Bingheng L, et al. Design and fabrication of custom mandible titanium

- tray based on rapid prototyping. *Med Eng Phys.* 2004;26(8):671–6
21. Soga S, Pomahac B, Mitsouras D, et al. Preoperative vascular mapping for facial allotransplantation: four-dimensional computed tomographic angiography versus magnetic resonance angiography. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(4):883–891.
 22. Liacouras P, Garnes J, Roman N, et al. Designing and manufacturing an auricular prosthesis using computed tomography, 3-dimensional photographic imaging, and additive manufacturing: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2011;105(2):78–82.
 23. Li J, Li P, Lu H, et al. Digital design and individually fabricated titanium implants for the reconstruction of traumatic zygomatico-orbital defects. *J Craniofac Surg* 2013;24(2):363–368.
 24. Gronet PM, Waskewicz GA, Richardson C. Preformed acrylic cranial implants using fused deposition modeling: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2003;90(5):429–433.
 25. Grant GT, Liacouras P, Kondor S. Maxillofacial imaging in the trauma patient. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013;21(1):25–36.
 26. Wurm G, Tomancok B, Pogady P, et al. Cerebrovascular stereolithographic biomodeling for aneurysm surgery: technical note. *J Neurosurg* 2004;100(1):139–145.
 27. Kono K, Shintani A, Okada H, et al. Preoperative simulations of endovascular treatment for a cerebral aneurysm using a patient-specific vascular silicone model. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53(5):347–351.
 28. Paiva WS, Amorim R, Bezerra DA, et al. Application of the stereolithography technique in complex spine surgery. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(2B):443–445.
 29. Pijpker PAJ, Kuijlen JMA, Kraeima J, et al. Three-Dimensional Planning and Use of Individualized Osteotomy-Guiding Templates for Surgical Correction of Kyphoscoliosis: A Technical Case Report. *World Neurosurg.* 2018 Nov;119:113–117. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.219. Epub 2018 Aug 1.
 30. Tam MD, Laycock SD, Bell DG, et al. 3-D printout of a DICOM file to aid surgical planning in a 6 year old patient with a large scapular osteochondroma complicating congenital diaphyseal aclasia. *J Radiol Case Rep.* 2012;6:31–7.
 31. Mahaisavariya B, Sitthiseripratip K, Oris P, et al. Rapid prototyping model for surgical planning of corrective osteotomy for cubitus varus: Report of two cases. *Inj Extra.* 2006;37(5):176–80.
 32. Imanishi J, Choong PFM. Three-dimensional printed calcaneal prosthesis following total calcanectomy. *Int J Surg Case Rep.* 2015;10:83–7
 33. Eltorai AEM, Nguyen E, Daniels AH. Three-dimensional printing in orthopedic surgery. Lindeque BGP, ed. *Orthopedics* 2015; 38:684–687. doi:10.3928/01477447-20151016-05
 34. Mao Y, Xu C, Xu J, et al. The use of customized cages in revision total hip arthroplasty for Paprosky type III acetabular bone defects. *Int Orthop* 2015; 39:2023–2030. doi:10.1007/s00264-015-2965-6
 35. Chung KJ, Hong DY, Kim YT, et al. Preshaping plates for minimally invasive fixation of calcaneal fractures using a real-size 3D-printed model as a preoperative and intraoperative tool. *Foot Ankle Int* 2014; 35:1231– 1236. doi:10.1177/107110071454452
 36. Zeng C, Xing W, Wu Z, et al. A combination of three-dimensional printing and computer-assisted virtual surgical procedure for preoperative planning of acetabular fracture reduction. *Injury* 2016; 47:2223–2227. doi:10.1016/j.injury.2016.03.015.
 37. Hurson C, Tansey A, O'Donnchadha B, et al. Rapid prototyping in the assessment, classification and preoperative planning of acetabular fractures. *Injury* 2007;38(10):1158–1162.
 38. Bagaria V, Deshpande S, Rasalkar DD, et al. Use of rapid prototyping and three-dimensional reconstruction modeling in the management of complex fractures. *Eur J Radiol* 2011;80(3):814–820.
 39. Giovinco NA, Dunn SP, Dowling L, et al. A novel combination of printed 3-dimensional anatomic templates and computer-assisted surgical simulation for virtual preoperative planning in Charcot foot reconstruction. *J Foot Ankle Surg* 2012;51(3):387–393.
 40. Pepper J, Petrou M, Rega F, et al. Implantation of an individually computer-designed and manufactured external support for the Marfan aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg*

- 2013; 2013:mmt004. doi:10.1093/mmcts/mmt004.
41. Hossien A, Gesomino S, Maessen J, et al. The interactive use of multidimensional modeling and 3D printing in preplanning of type A aortic dissection. *J Card Surg* 2016; 31:441-445. doi:10.1111/jocs.12772.
 42. Wang Z, Luo H, Gao C, et al. Three-dimensional printing model for the postoperative follow-up of atrial septal defect. *Int J Cardiol* 2016; 222:891- 892. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.046
 43. Jacobs S, Grunert R, Mohr FW, et al. 3D-imaging of cardiac structures using 3D heart models for planning in heart surgery: a preliminary study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(1):6-9.
 44. Riesenkampff E, Rietdorf U, Wolf I, et al. The practical clinical value of three-dimensional models of complex congenitally malformed hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(3):571-580.
 45. Kim MS, Hansgen AR, Wink O, et al. Rapid prototyping: a new tool in understanding and treating structural heart disease. *Circulation* 2008;117(18):2388-2394.
 46. Kim MS, Hansgen AR, Carroll JD. Use of rapid prototyping in the care of patients with structural heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18(6):210-216
 47. Tam MD, Laycock SD, Brown JRI, et al. 3D printing of an aortic aneurysm to facilitate decision making and device selection for endovascular aneurysm repair in complex neck anatomy. *J Endovasc Ther*. 2013;
 48. Zein NN, Hanouneh IA, Bishop PD, et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19(12):1304-10
 49. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* [Internet]. Public Library of Science; 2010;7(4):e1000267.
 50. Radecka E, Brehmer M, Holmgren K, et al. Pelvic/iliac biomodeling as an aid to achieving optimal access in percutaneous nephrolithotripsy. *J Endourol*. 2006;20(2):92-101.
 51. Zhang Y, Ge H-W, Li N-C, et al. Evaluation of three-dimensional printing for laparoscopic partial nephrectomy of renal tumors: a preliminary report. *World J Urol*. 2015 : 1-5
 52. Harrysson OL, Hosni YA, Nayfeh JF. Custom-designed orthopedic implants evaluated using finite element analysis of patient-specific computed tomography data: femoral-component case study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:91.
 53. Woodfield TB, Guggenheim M, von Rechenberg B, et al. Rapid prototyping of anatomically shaped, tissue-engineered implants for restoring congruent articulating surfaces in small joints. *Cell Prolif* 2009;42(4):485-497.
 54. Michalski MH, Ross JS. The shape of things to come: 3D printing in medicine. *JAMA* 2014; 312:2213-2214. doi:10.1001/jama.2014.9542.
 55. Bernhard JC, Isotani S, Matsugasumi T, et al. Personalized 3D printed model of the kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education. *World J Urol* 2016; 34:337-345. doi:10.1007/s00345-015-1632
 56. Tominaga T, Takagi K, Takeshita H, et al. Usefulness of three-dimensional printing models for patients with stoma construction. *Case Rep Gastroenterol* 2016; 10:57-62. doi:10.1159/000442663.
 57. Andolfi C, Plana A, Kania P, et al. Usefulness of three-dimensional modeling in surgical planning, resident training, and patient education. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27:512-515. doi:10.1089/ lap.2016.0421.
 58. <https://wohlersassociates.com/2018report.htm>
 59. <http://3dprint.nih.gov>

Bölüm 20

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA DERİN BEYİN STİMULASYONU TEDAVİSİ

Nazan ŞİMŞEK ERDEM¹

GİRİŞ

Derin beyin stimülasyonu (DBS) tedaviye dirençli hipo ve hiperkinetik hareket bozukluğunda etkinliği kanıtlanmış, diğer medikal tedavilere dirençli nöropsikiyatrik hastalıklarda da kullanılabilirliği araştırılmakta olan cerrahi bir tedavi yöntemidir. Derin beyin stimülasyonunun temel amacı semptomla özgü çekirdeğe elektrod implante edildikten sonra kronik elektriksel stimülasyonu ile belirlenen anatomik alanların aktivitesini modüle etmek ve böylece semptomların düzelmesini sağlamaktır.

DBS orijinal olarak 1950'li yıllarda deneysel olarak kullanılmaya başlanmıştır. Modern anlamda ise DBS, ilk olarak 1987 yılında Benabid ve arkadaşları tarafından tremor dominant bir Parkinson hastasında talamusa uygulanmıştır. İlk kez 1997'de esansiyel tremor ve Parkinson hastalığıyla ilişkili tremor tedavisinde talamik DBS uygulaması Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. 2003 yılında Parkinson hastalığı tedavisinde subtalamik nükleus (STN) ve globus pallidus internus (GPI) DBS uygulaması da FDA onayını almıştır. Sonrasında primer jeneralize ve segmental distonide 2003'ten itibaren, obsesif kompulsif bozuklukta ise 2009'dan beri FDA'nin 'humanitarian device exemption' statüsüyle DBS klinik kullanıma girmiştir. DBS'nin klinik kullanıma girmesiyle birlikte günümüze kadar yaklaşık yüz binin üzerinde DBS'li hasta olduğu ifade edilmektedir. Ülkemizde ve dünyada DBS'nin uygulandığı en çok hasta grubu Parkinson hastaları olup, bunu esansiyel tremor ve distoni olguları takip etmektedir. Bu bölümde sırasıyla ; DBS'nin hedef aldığı anatomik hedefler, muhtemel etki mekanizmaları, cerrahi tekniği ve komplikasyonları, en sık uygulandığı nörolojik hastalıklarda (Parkin-

¹ Öğr. Gör. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, naazansimsek@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002 Jun;43(2):111-7
2. Güngör A, Baydın ŞS, Holanda VM, et al. Microsurgical anatomy of the subthalamic nucleus: correlating fiber dissection results with 3-T magnetic resonance imaging using neuronavigation. *J Neurosurg.* 2018 May 4;130(3):716-732. doi: 10.3171/2017.10.JNS171513
3. Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage.* 2012 Mar;60(1):83-94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.082
4. Kocabağcı E, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Nov;115(11):2318-23. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.08.020
5. Benazzouz A1, Breit S, Koudsie A, et al: Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S145-9
6. Eusebio A1, Brown P. Synchronisation in the beta frequency-band--the bad boy of parkinsonism or an innocent by-stander? *Exp Neurol.* 2009 May;217(1):1-3. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.02.003
7. Magariños-Ascone C, Pazo JH, Macadar O, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2002;115(4):1109-17. Doi: 10.1016/s0306-4522(02)00538-9
8. Hammond C1, Ammari R, Bioulac B, et al. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2111-21. doi: 10.1002/mds.22120
9. Sestini S, Scotto di Luzio A, Ammannati F, et al. Changes in regional cerebral blood flow caused by deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 2002 Jun;43(6):725-32.
10. Fukuda M1, Mentis M, Ghilardi MF, et al. Functional correlates of pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2001 Feb;49(2):155-64.
11. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurology* 2013 Feb;70(2):163-71. doi: 10.1001/2013.jamaneurol.45.
12. Kocabağcı E, Öztürk S, Temel Y. (2019). Derin Beyin Stimulasyonunda Cerrahi Teknik. Yasin Temel (Ed.), Ersoy Koçabağcı(Ed.), M. Cen Akbostancı(Ed.), Okan Doğu(Ed.), Ali Savaş(Ed.), Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklarda Derin Beyin Stimulasyonu (DBS) El Kitabı (s.35-46). İzmir: US Akademi
13. Cohen DB, Oh MY, Baser SM, et al. Fast-track programming and rehabilitation model: a novel approach to postoperative deep brain stimulation patient care. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007 Oct;88(10):1320-4. Doi: 10.1016/j.apmr.2007.06.770
14. Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg.* 2014 Jan;120(1):132-9. doi: 10.3171/2013.10.JNS131225.
15. Jitkriksadakul O, Bhidayasiri R, Kalia SK, et al. Systematic review of hardware-related complications of Deep Brain Stimulation: Do new indications pose an increased risk? *Brain Stimul.* 2017 Sep- Oct;10(5):967-976. doi: 10.1016/j.brs.2017.07.003.
16. Mosley PE, Marsh R. The psychiatric and neuropsychiatric symptoms after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015 Winter;27(1):19-26. doi: 10.1176/appi.neuropsych.14040069.
17. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):1015-22. Doi: 10.1093/aje/kwg068
18. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology.* 2001 Jun;56(11 Suppl 5):S1-S88. Doi: 10.1212/wnl.56.suppl_5.s1

19. Peng L, Fu J, Ming Y, et al. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e12153. Doi: 10.1097/MD.00000000000012153.
20. Defer GL, Widner H, Marie RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT PD). *Mov Disord* 1999;14:572-84.
21. Moro E, Scerrati M, Romito LM, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):85-90. Doi: 10.1212/wnl.53.1.85
22. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):63-73. doi: 10.1001/jama.2008.929.
23. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):896-908.
24. Klingelhöfer L, Samuel M, Chaudhuri KR, et al. An update of the impact of deep brain stimulation on non motor symptoms in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(2):289-300. doi: 10.3233/JPD-130273.
25. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012 Jul 3;79(1):55-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825dcdc1.
26. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1292-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f61329.
27. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1718-28. doi: 10.1002/mds.25214
28. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3):575-83. Doi:10.1093/brain/awf050
29. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Apr 11;66(7):983-95. Doi : 10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87
30. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304. Doi: 10.1002/mds.20962
31. Locke MC, Wu SS, Foote KD, et al. Weight changes in subthalamic nucleus vs globus pallidus internus deep brain stimulation: results from the COMPARE Parkinson disease deep brain stimulation cohort. *Neurosurgery*. 2011 May;68(5):1233-7. Doi: 10.1227/NEU.0b013e31820b52c5.
32. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2720-8. Doi: 10.1093/brain/awn214.
33. Martinez-Fernandez R, Pelissier P, Quesada JL, et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar;87(3):311-8. Doi: 10.1136/jnnp-2014-310189.
34. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999 Aug;46(2):217-23.
35. Cernera S, Okun MS, Gunduz A. A Review of Cognitive Outcomes Across Movement Disorder Patients Undergoing Deep Brain Stimulation. *Front Neurol*. 2019 May 7;10:419. doi: 10.3389/fneur.2019.00419. eCollection 2019.
36. Woods SP, Fields JA, Tröster AI. Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review. *Neuropsychol Rev*. 2002 Jun;12(2):111-

- 26.
37. Daniele A, Albanese A, Contarino MF, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Feb;74(2):175-82. Doi: 10.1136/jnnp.74.2.175
 38. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):578-88. Doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
 39. Taha JM, Janszen MA, Favre J:Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. *J Neurosurg*. 1999 Jul;91(1):68-72. Doi: 10.3171/jns.1999.91.1.0068
 40. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):464-8.
 41. Rehnrcrona S, Johnels B, Widner H, et al. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 2003 Feb;18(2):163-70. Doi:10.1002/mds.10309
 42. Koller WC, Pahwa PR, Lyons KE, Wilkinson SB. Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S29-33.
 43. Moro E, LeReun C, Krauss JK, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017 Apr;24(4):552-560. doi: 10.1111/ene.13255. Epub 2017 Feb 10.
 44. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, et al. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 10;1:CD012405. doi: 10.1002/14651858.CD012405.pub2.
 45. Brüggemann N, Domingo A, Rasche D, et al. Association of Pallidal Neurostimulation and Outcome Predictors With X-linked Dystonia Parkinsonism. *JAMA Neurol*. 2019 Feb 1;76(2):211-216. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3777.
 46. Vidailhet M, Jutras MF, Roze E, Grabli D. Deep brain stimulation for dystonia. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:167-87. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00014-0.
 47. Bronte-Stewart H, Taira T, Valdeoriola F, et al. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord*. 2011 Jun;26 Suppl 1:S5-16. doi: 10.1002/mds.23482.
 48. Holloway KL, Baron MS, Brown R, et al. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuromodulation*. 2006 Oct;9(4):253-61. doi: 10.1111/j.1525-1403.2006.00067.x.
 49. Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalised or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1978-90. Doi:10.1056/NEJMoa063618
 50. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1029-38. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70257-0
 51. Vidailhet M1, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):223-9. Doi: 10.1016/S1474-4422(07)70035-2
 52. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain*. 2013 Mar;136(Pt 3):761-9. doi: 10.1093/brain/awt009.
 53. Skogseid IM, Ramm-Petersen J, Volkmann J, et al. Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *Eur J Neurol*. 2012 Apr;19(4):610-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03591.x.
 54. Gruber D1, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology*. 2009 Jul 7;73(1):53-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aaea01.
 55. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, et al:Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet*. 2000 Jun 24;355(9222):2220-1. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)02410-7

Bölüm 21

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİNDE İNTRAOPERATİF GERÇEK ZAMANLI NÖROKLAVUZLAMA YÖNTEMLERİ

Türker KARANCI¹

GİRİŞ

Nöroşirurjikal girişim öncesi değerlendirme aşamasında anamnez, klinik muayene ve nöroradyolojik inceleme ne kadar önemli ise peroperatif dönemde kullanılan nöroklavuzlama yöntemleri de teşhisi yapılan lezyona cerrahi ile eş zamanlı müdahalede de peroperatif yol gösterici olarak önem kazanmaktadır. İntrakraniyal yerleşimli kitlelerin çıkarılması sonrası rezidü kitle veya hematoma varlığını ortaya koymada yardımcı olur. Damarsal lezyonlarda kan akımının olup olmadığı hakkında bilgi verir. Bu yöntemler sayesinde rutin pratikte eksik kalan yada sonraya bırakılan incelemeler ameliyat ile gerçek zamanlı olarak gerçekleştirilmekte ve bu sayede cerrahi süreyi kısaltarak hata oranını da azaltmaktadır. Güvenli ve efektif bir nöroşirurjikal girişim nöroklavuzlama yöntemleriyle sağlanmaktadır.

Nöroklavuzlama yöntemleri

1. Nöronavigasyon.
2. İntraoperatif bilgisayarlı tomografi kullanımı.
3. İntraoperatif manyetik rezonans görüntüleme kullanımı.
4. İntraoperatif kraniyal ultrasonografi uygulaması.
5. Nöroşirurjide intraoperatif floresans maddelerin kullanımı.

1.NÖRONAVİGASYON.

Cerrahinin tüm branşlarında olduğu gibi asıl amaç dokuya saygılı olmaktır. Yapılacak olan girişimlerde oryantasyonun tam ve doğru sağlanabilmesi, farklı intraserebral lezyonların kesin lokalizasyonlarının tespit edilmesi ve etraf dokuları zarara uğratmadan kitlenin çıkarılması asıl amaçtır. Nöronavigasyon da nöroşi-

¹ Dr.Öğr.Üyesi İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi A.B.D
drkaranci@gmail.com

ci olarak totale yakın rezeksiyon fırsatı verecektir. Bu da prognozda ve sağ kalımda hastaya maksimum fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Grunert P, Darabi K, Espinosa J. Computer aided navigation in neurosurgery. *Neurosurg Rev* 2003; 26: 73-99.
2. Al-Rodhan NRE, Kelly PJ. Pioneers of stereotactic neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58: 60-65.
3. Dandy WE: Ventriculography Following the Injection of Air into the Cerebral Ventricles. *Ann Surg* 1918; 68: 5-11.
4. Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography). Description of system. *Br J Radiol* 1973; 46:1016-1022.
5. Kelly PJ, Alker GJ, Georges S. Computer-assisted stereotactic microsurgery for the treatment of intracranial neoplasms. *Neurosurgery* 1982; 10: 324-331.
6. Krombach GA, Spetzger U, Rohde V. Intraoperative localization of functional regions in the sensorimotor cortex by neuronavigation and cortical mapping. *Comput Aided Surg* 1998; 3:64-73.
7. in2-14.Sobottka SB, Bredow J, Beuthien-Baumann B. Comparison of functional brain PET images and intraoperative brain-mapping data using image-guided surgery. *Comput Aided Surg* 2002; 7:317-325.
8. Haberland N, Ebmeier K, Hliscs R. Neuronavigation in surgery of intracranial and spinal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126:529-541.
9. Matula C, Rossler K, Reddy M. Intraoperative computed tomography guided neuronavigation: concepts, efficiency, and work flow. *Comput Aided Surg* 1998; 3:174-182.
10. Ostertag CB, Warnke PC:[Neuronavigation. Computer-assisted neurosurgery]. *Nervenarzt* 1999; 70:517-521.
11. Spetzger U, Laborde G, Gilsbach JM: Frameless neuronavigation in modern neurosurgery. *Minim Invasive Neurosurg* 1995; 38:163-166.
12. Patil A, Kumar P, Leibrock L. The value of intraoperative scans during CT-guided stereotactic procedures. *Neuroradiology* 1992; 34:453-456.
13. Uhl E, Zausinger S, Morhard D. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. *Neurosurgery* 2009;64:231-240.
14. Shalit MN, Israeli Y, Matz S. Intra-operative computerized axial tomography. *Surg Neurol* 1979;11:382-384.
15. Freidberg SR, Pfeifer BA, Dempsey PK. Intraoperative computerized tomography scanning to assess the adequacy of decompression in anterior cervical spine surgery. *J Neurosurg* 2001;94:8-11.
16. Tormenti MJ, Kostov DB, Gardner PA. Intraoperative computed tomography image-guided navigation for posterior thoracolumbar spinal instrumentation in spinal deformity surgery. *Neurosurg Focus* 2010 28:E11.
17. Terpolilli NA, Rachinger W, Kunz M. Orbit-associated tumors: navigation and control of resection using intraoperative computed tomography. *J Neurosurg* 2016;124(5):1319-1327.
18. Lee DJ, Zwienenberg-Lee M, Seyal M. Intraoperative computed tomography for intracranial electrode implantation surgery in medically refractory epilepsy. *J Neurosurg* 2015 122:526-531.
19. Dinçer A: İntrakranial tümörlerin pre ve intraoperative görüntülemesi. *Trd Sem* 2016; 4: 72-79.
20. Liu H, Martin AJ, Truwit CL: İnterventiopnal MRI at high-field(1,5T): Needle artifacts. *J Magn Reson Imagfing* 1998;8:214-219.
21. Black PM, Moriarty T, Alexander E .Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery* 1997; 41:831-842.

22. Hall WA, Galicich W, Bergman T. 3-Tesla intraoperative MR imaging for neurosurgery. *J Neurooncol* 2006; 77:297-303.
23. Hall WA, Truwit CL: Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Acta Neurochir Suppl* 2011;09:119-129.
24. Steinmeier R, Fahlbusch R, Ganslandt O. Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: Concepts, neurosurgical indications, and procedures: A preliminary report. *Neurosurgery* 1998; 43:739-747.
25. Hall WA, Kim P, Truwit CL: Functional magnetic resonance imaging-guided brain tumor resection. *Top Magn Reson Imaging* 2009; 19:205-212.
26. Hall WA, Truwit CL: Intraoperative MR-guided neurosurgery. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27:368-375.
27. Coburger J, Scheuerle A, Thal DR. Linear array ultrasound in low-grade glioma surgery: histology-based assessment of accuracy in comparison to conventional intraoperative ultrasound and intraoperative MRI. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 157:195-206.
28. Serra C, Stauffer A, Actor B. Intraoperative high frequency ultrasound in intracerebral high-grade tumors. *Ultraschall Med*. 2012; 33:E306-12.
29. Gerganov VM, Samii A, Akbarian A. Reliability of intraoperative high-resolution 2D ultrasound as an alternative to high-field strength MR imaging for tumor resection control: a prospective comparative study. *J Neurosurg*. 2009; 111:512-9.
30. Moran CM, Pye SD, Ellis W. A comparison of the imaging performance of high resolution ultrasound scanners for preclinical imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2011; 37:493-501.
31. Chandler WF, Knake JE, McGillicuddy JE. Intraoperative use of real-time ultrasonography in neurosurgery. *J Neurosurg*. 1982; 57:157-63.
32. Stummer W, Stocker S, Wagner S. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998; 42(3):518-525.
33. Stummer W, Suero Molina E: Fluorescence imaging/agents in tumor resection. *Neurosurg Clin N Am* 2017; 28(4):569-583.
34. Coburger J, Hagel V, Wirtz CR. Surgery for Glioblastoma: Impact of the Combined Use of 5-Aminolevulinic Acid and Intraoperative MRI on Extent of Resection and Survival. *PLoS One* 2015;10(6):e0131872.
35. Gessler F, Forster MT, Duetzmann S. Combination of intraoperative magnetic resonance imaging and intraoperative fluorescence to enhance the resection of contrast enhancing gliomas. *Neurosurgery* 2015;77(1):16-22; discussion 22.
36. Nickel K, Renovanz M, König J. The patients' view: Impact of the extent of resection, intraoperative imaging, and awake surgery on health-related quality of life in highgrade glioma patients-results of a multicenter cross-sectional study. *Neurosurg Rev* 2018;41(1):207-219.
37. Kamp MA, Fischer I, Bühner J. 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression. *Oncotarget* 2016;7(41):66776-66789.
38. Kamp MA, Gresser P, Felsberg J. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: A retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(2):223-228.
39. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: A technical note and preliminary report. *Surg Neurol* 1998;50:41-49.
40. Raabe A, Beck J, Gerlach R. Nearinfrared indocyanine green video angiography: A new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 2003; 52:132-139.
41. Lane B, Bohnstedt BN, Cohen-Gadol AA: A prospective comparative study of microscope-integrated intraoperative fluorescein and indocyanine videoangiography for clip ligation of complex cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2015; 122:618-626.

Bölüm 22

PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİDE PERKÜTAN GİRİŞE YARDIMCI YENİ TEKNOLOJİLER

Abdullah ERDOĞAN¹
Salih POLAT²

GİRİŞ

Perkütan nefrolitotomi (PNL) ilk olarak 1976 yılında Fernström ve Johansson tarafından tanımlandığından (1) itibaren günümüze kadar akses(giriş) tekniklerinde önemli gelişmeler kaydedildi. Bu gelişmeler PNL'de güvenli girişi ve tedavi başarısını artırırken komplikasyon riskinde azalma sağlamıştır. Buna rağmen PNL'nin ilk adımı olan renal akses basamağı halen zorlu ve işlemin riskli bölümüdür. Perkütan akses bazı kliniklerde ürologlar tarafından gerçekleştirilmesine rağmen bazı kliniklerde radyologlar bu işlemi yapmaktadırlar. PNL'de akses işlemini ürologlar gerçekleştirdiğinde ise başarı oranı daha yüksek ve komplikasyon oranları daha az bulunmuştur (2,3). Akses tekniklerindeki yeni gelişmeler prosedürü kolaylaştırırken işlem riskini ve radyasyona maruziyeti azaltmaktadır. Bu bölümde perkütan renal aksese yardımcı yeni teknolojileri ve teknolojideki gelişmeleri derledik (Tablo 1).

FLOROSKOPİ EŞLİĞİNDE GİRİŞ

Ürologların böbreğe perkütan giriş sağlamak için kullandıkları en yaygın görüntüleme yöntemi biplanar floroskopidir (%86,3) (4). Taş yükü fazla olan hastalar tanı, takip ve tedavileri sırasında görüntüleme yöntemlerinden dolayı fazla miktarda radyasyona maruz kalırlar. Radyasyona maruz kalma açısından güvenli bir alt sınır belirtilmese de radyasyona bağlı riskler maruziyetle doğru orantılı olarak artmaktadır (5,6). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından gereksiz radyasyona

¹ Dr. Öğr. Üyesi ERDOĞAN A, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği, dr.abderd@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi POLAT S, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği, salihpolat@gmail.com

iPad

Rassweiler ve ark. perkütan renal girişe kılavuzluk için yüksek çözünürlüklü 3 boyutlu yapılandırma ve işaretleyici (marker) bazlı takip teknolojisini kullanan bir teknik tanımladılar (38). Bu teknikte ilk olarak flank bölgeye farklı renkteki 5 metal işaretleyici yapıştırılarak preoperatif pron BT çekilir. BT görüntüleri anatomik detaylara (kolon, karaciğer, dalak, böbrek, toplayıcı sistem, taş) ve işaretleyicilere göre bölümlere ayrılır. Operasyon sırasında pron pozisyonundaki hastaya 5 işaretleyici tekrar yapıştırılır. iPad (Apple Inc, Cupertino, CA) arka kamerası 5 işaretleyiciden 4'ünü gördüğü anda sanal görüntüler (preoperatif BT) iPad kamerasından görülen gerçek görüntülerin üzerine yansıtılır. Perkütan giriş noktası iPad ekranında gösterilen böbreğin konumuna göre belirlenir ve toplayıcı sisteme giriş floroskopinin 2 boyutlu görüntüleri ile takip edilir. Bu teknikte arttırılmış gerçeklik tek adımda en uygun perkütan giriş bölgesinin belirlenmesini sağlamış ve komşu organların konumu hakkında bilgi vermiştir (38). Ek BT gerektirmesi, görüntülerin yüklenmesi ve işlenmesinden kaynaklanan uzun süreç tekniğin kısıtlılıklarıdır.

Perkütan renal girişte geliştirilen teknikler sayesinde güvenli ve etkili bir şekilde toplayıcı sisteme giriş yapılabilir. Bu teknikler radyasyon maruziyetini önemli oranda düşürmektedir. Ancak klinik kullanıma entegre edilebilmelerinde düşük maliyet, kurulum kolaylığı, kısa işlem süresi ön plana çıkmaktadır. Bu yeni tekniklerin en iyi yönlerinin entegrasyonu gelecekte daha iyi ve daha güvenli bir perkütan giriş için umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fernstroöm I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10(3):257-9.
2. Watterson JD, Soon S, Jana K. Access related complications during percutaneous nephrolithotomy: urology versus radiology at a single academic institution. *J Urol* 2006;176(1):142-5.
3. Aslam MZ, Thwaini A, Duggan B, et al. Urologists versus radiologists made PCNL tracts: the U.K. experience. *Urol Res* 2011;39(3):217-21.
4. Andonian S, Scoffone CM, Louie MK, et al. Does imaging modality used for percutaneous renal access make a difference? A matched case analysis. *J Endourol* 2013;27(1):24-8.
5. Mahesh M. Fluoroscopy: patient radiation exposure issues. *Radiographics* 2001;21(4):1033-45.
6. Linet MS, Freedman DM, Mohan AK, et al. Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists. *Occup Environ Med* 2005;62(12):861-7.
7. US Food and Drug Administration(2010). *Initiative to reduce unnecessary radiation exposure from medical imaging*. (12.08.2019 tarihinde <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/radiation-safety/initiative-reduce-unnecessary-radiation-exposure-medical-imaging> adresinden ulaşılmıştır).
8. Miller NL, Matlaga BR, Lingeman JE. Techniques for fluoroscopic percutaneous renal access. *J Urol* 2007;178(1):15-23.
9. Smith DL, Heldt JP, Richards GD, et al. Radiation exposure during continuous and pulsed fluoroscopy. *J Endourol* 2013;27(3):384-8.

10. Lawson RK, Murphy JB, Taylor AJ, et al. Retrograde method for percutaneous access to kidney. *Urology* 1983;22(6):580–2.
11. Kawahara T, Ito H, Terao H, et al. Ureteroscopy assisted retrograde nephrostomy: a new technique for percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* 2012;110(4):588–90.
12. Wynberg JB, Borin JF, Vicena JZ, et al. Flexible ureteroscopy-directed retrograde nephrostomy for percutaneous nephrolithotomy: description of a technique. *J Endourol* 2012;26(10):1268–74.
13. Khan F, Borin JF, Pearle MS, et al. Endoscopically guided percutaneous renal access: “seeing is believing”. *J Endourol* 2006;20(7):451–5 [discussion: 455].
14. Grasso M, Lang G, Taylor FC. Flexible ureteroscopically assisted percutaneous renal access. *Tech Urol* 1995;1(1):39–43.
15. Lojanapiwat B. The ideal puncture approach for PCNL: fluoroscopy, ultrasound or endoscopy? *Indian J Urol* 2013;29(3):208–13.
16. Chu C, Masic S, Usawachintachit M, et al. Ultrasound-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a description of three novel ultrasound-guided needle techniques. *J Endourol* 2016;30(2):153–8.
17. Usawachintachit M, Tzou DT, Hu W, et al. X-ray-free ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy: how to select the right patient? *Urology* 2017;100:38–44.
18. Thomas A, Ewald J, Kelly I, et al. Conventional vs computer-assisted stereoscopic ultrasound needle guidance for renal access: a randomized crossover bench-top trial. *J Endourol* 2018;32(5):424–30.
19. Basiri A, Kashi AH, Zeinali M, et al. Ultrasound-guided access during percutaneous nephrolithotomy: entering desired calyx with appropriate entry site and angle. *Int Braz J Urol* 2016;42(6):1160–7.
20. Chi Q, Wang Y, Lu J, et al. Ultrasonography combined with fluoroscopy for percutaneous nephrolithotomy: an analysis based on seven years single center experiences. *Urol J* 2014;11(1):1216–21.
21. Chi T, Masic S, Li J, et al. Ultrasound guidance for renal tract access and dilation reduces radiation exposure during percutaneous nephrolithotomy. *Adv Urol* 2016;2016:3840697.
22. Lima E, Rodrigues PL, Mota P, et al. Ureteroscopy-assisted percutaneous kidney access made easy: first clinical experience with a novel navigation system using electromagnetic guidance (IDEAL Stage 1). *Eur Urol* 2017;72(4):610–6.
23. Li X, Long Q, Chen X, et al. Real-time ultrasound-guided PCNL using a novel SonixGPS needle tracking system. *Urolithiasis* 2015;29(2):158–61.
24. Hopkins RE, Bradley M. In-vitro visualization of biopsy needles with ultrasound: a comparative study of standard and echogenic needles using an ultrasound phantom. *Clin Radiol* 2001;56(6):499–502.
25. Usawachintachit M, Tzou DT, Mongan J, et al. Feasibility of retrograde ureteral contrast injection to guide ultrasonographic percutaneous renal access in the nondilated collecting system. *J Endourol* 2017;31(2):129–34.
26. Li R, Li T, Qian X, et al. Real-time ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy using SonixGPS navigation: clinical experience and practice in a single center in China. *J Endourol* 2015;29(2):158–61.
27. Li X, Long Q, Chen X, et al. Real-time ultrasound-guided PCNL using a novel SonixGPS needle tracking system. *Urolithiasis* 2015;29(2):158–61.
28. Bader MJ, Gratzke C, Seitz M, et al. The “all-seeing needle”: initial results of an optical puncture system confirming access in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2011;59(6):1054–9.
29. Mozer P, Conort P, Leroy A, et al. Aid to percutaneous renal access by virtual projection of the ultrasound puncture tract onto fluoroscopic images. *J Endourol* 2007;21(5):460–5.
30. Khater N, Shen J, Arenas J, et al. Bench-top feasibility testing of a novel percutaneous renal access technique: the laser direct alignment radiation reduction technique (DARRT). *J Endourol* 2016; 30(11):1155–60.

31. Alsyouf M, Arenas JL, Smith JC, et al. Direct endoscopic visualization combined with ultrasound guided access during percutaneous nephrolithotomy: a feasibility study and comparison to a conventional cohort. *J Urol* 2016;196(1):227–33.
32. Cadeddu JA, Stoianovici D, Chen RN, et al. Stereotactic mechanical percutaneous renal access. *J Endourol* 1998;12(2):121–5.
33. Oo MM, Gandhi HR, Chong KT, et al. Automated needle targeting with x-ray (ANT-X) - Robot-assisted device for percutaneous nephrolithotomy (PCNL) with its first successful use in human. *J Endourol* 2018. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0003>. [Epub ahead of print]
34. Su LM, Stoianovici D, Jarrett TW, et al. Robotic percutaneous access to the kidney: comparison with standard manual access. *J Endourol* 2002; 16(7):471–5.
35. Jiao D, Zhang Z, Sun Z, et al. Percutaneous nephrolithotripsy: C-arm CT with 3D virtual navigation in non-dilated renal collecting systems. *Diagn Interv Radiol* 2018;24(1):17–22.
36. Munver R, Delvecchio FC, Newman GE, et al. Critical analysis of supracostal access for percutaneous renal surgery. *J Urol* 2001;166(4):1242–6
37. Rodrigues PL, Rodrigues NF, Fonseca J, et al. Kidney targeting and puncturing during percutaneous nephrolithotomy: recent advances and future perspectives. *J Endourol* 2013;27(7): 826–34.
38. Rassweiler JJ, Muller M, Fangerau M, et al. iPad-assisted percutaneous access to the kidney using marker-based navigation: initial clinical experience. *Eur Urol* 2012;61(3):628–31.

Bölüm 23

TEK-PORT ROBOT- YARDIMLI RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Ali YILDIZ¹
Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ²

GİRİŞ

Tek insizyondan laparoskopji yapma düşüncesi, postoperatif ağrıyı azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla geliştirilmiştir (1). Laparoendoskopik tek-bölge cerrahisi (LESS) son yıllarda çok ciddi bir gelişim göstererek farklı bölümlerde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (2). Bu metod, abdominal veya pelvik boşluklara erişmek için cilt insizyonunun en aza indirilmesinin hastalara port ile ilgili komplikasyonlar, iyileşme süresi, ağrı ve kozmetik açıdan fayda sağlayabileceği düşünüldükçe ortaya atılmıştır (3,4). Bununla birlikte, minimal invaziv ürolojik cerrahi alanındaki asıl rolü henüz belirlenmemiştir çünkü LESS'in kendine has özellikleri, standart laparoskopji ile karşılaştırıldığında cerrah için önemli zorluklar teşkil etmektedir (5). Bu zorlukların üstesinden gelmek için robot teknolojisinin LESS'e uygulanabileceği fikri ortaya atılmıştır (6,7). Konvansiyonel LESS'te kısıtlı çalışma alanına bağlı oluşan dezavantajları hafifletmek robotik LESS'e geçişte oldukça önemli bir etken olmuştur. Kaouk ve ark. 2009 yılında ilk başarılı tek port robotik cerrahi serisini yayınlamışlardır ve bu çalışmada robotik cerrahi aletlerin hareket kabiliyetinin ve stabilitesinin fazla olmasının, robotu tek port cerrahi açısından oldukça avantajlı bir hale getirdiği vurgulanmıştır (8). Bunun üzerine, dünyanın çeşitli yerlerinden farklı teknik ve port yerleşimleriyle 150'e yakın robotik LESS vakası bildirilmiştir (9,10,11).

Da Vinci Si ve Xi (Intuitive, Sunnyvale, CA, USA) gibi robotik sistemlerin çok gelişmiş özellikleri bulunmasına ve faydaları rapor edilmesine rağmen bu cihazlar tek port cerrahiye özel dizayn edilmemişlerdir. Enstrümanların çakışması ve asis-

¹ Uzman Doktor, Muş Varto Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, ali.yildiz.88@gmail.com

² Dr. Öğretim Üyesi, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, matah_ol@hotmail.com

teratüre bakıldığında bu prosedürün cerrahi sınır pozitiflik oranlarının, tek-port laparoskopik prosedüre göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (31). Ancak bu oranların cerrahın tecrübesiyle arttığını da gözönüne alırsak, ilk başlayanların özellikle düşük riskli hastalar seçmesi daha akılcı bir yaklaşım olacaktır (28). İlk bulgulara baktığımızda bu cerrahi prosedür umut verici olmakla beraber onkolojik ve fonksiyonel açıdan değerlendirmek için daha çok hasta sayılı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Robot yardımlı tek port radikal prostatektomi yeni bir tekniktir. Avantajlarının yanı sıra dezavantajları da olduğu görülmektedir. Bu teknikle ilgili çalışmaların ileriki dönemlerde artacağı öngörülmektedir. Çalışmaların sonuçları bu tekniği daha iyi değerlendirmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Autorino R, Cadeddu JA, Desai MM, et al. Laparoendoscopic single site and natural orifice transluminal endoscopic surgery in urology: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2011;59:26-45.
2. Kaouk JH, Autorino R, Kim FJ, et al. Laparoendoscopic single-site surgery in urology: worldwide multi-institutional analysis of 1076 cases. *Eur Urol*. 2011;60:998-1005.
3. Gettman MT, Box G, Averch T, et al. Consensus statement on natural orifice transluminal endoscopic surgery and single-incision laparoscopic surgery: heralding a new era in urology? *Eur Urol*. 2008;53:1117-20.
4. Box G, Averch T, Cadeddu J, et al. Nomenclature of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) and laparoendoscopic single-site surgery (LESS) procedures in urology. *J Endourol*. 2008; 22:2575-8.
5. Tang B, Hou S, Cuschieri SA. Ergonomics of and technologies for single-port laparoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2012;21:46-54.
6. White MA, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic laparoendoscopic single-site surgery. *BJU Int*. 2010;106:923-7.
7. Rane A, Autorino R. Robotic natural orifice transluminal endoscopic surgery and laparoendoscopic single-site surgery: current status. *Curr Opin Urol*. 2011;21:71-7.
8. Kaouk JH, Goel RK, Haber GP, et al. Robotic single-port transumbilical surgery in humans: initial report. *BJU Int*. 2009;103:366-9.
9. White MA, Autorino R, Spana G, et al. Robotic laparoendoscopic single site urological surgery: analysis of 50 consecutive cases. *J Urol* 2012;187:1696-701.
10. Won Lee J, Arkoncel FR, Rha KH, et al. Urologic robot-assisted laparoendoscopic single-site surgery using a homemade singleport device: a single-center experience of 68 cases. *J Endourol* 2011;25:1481-5.
11. Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al. Perioperative comparison of robotic assisted laparoendoscopic single-site (LESS) pyeloplasty versus conventional LESS pyeloplasty. *Eur Urol* 2012;61:410-4.
12. Seideman CA, Yung KT, Faddegon S, et al. Robot-assisted laparoendoscopic single-site pyeloplasty: technique using the da Vinci Si robotic platform. *J Endourol* 2012;26:971-4.
13. Janetschek G. Robotics: will they give a new kick to single-site surgery? *Eur Urol* 2014;66:1044-5.

14. Kaouk JH, Haber GP, Autorino R, et al. A novel robotic system for single-port urologic surgery: first clinical investigation. *Eur Urol* 2014;66:1033-43.
15. Bertolo R, Garisto J, Gettman M, et al. Novel System for Robotic Single-port Surgery: Feasibility and State of the Art in Urology. *Eur Urol Focus* 2018; Volume 4, Issue 5, 669-673.
16. Ramirez D, Maurice MJ, Kaouk JH. Robotic single-port surgery: paving the way for the future. *Urology* 2016;95:5-10.
17. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, et al. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2014; 66(3):450-456.
18. Raman JD, Bensalah K, Bagrodia A, et al. Laboratory and clinical development of single keyhole umbilical nephrectomy. *Urology* 2007;70(6):1039-1042.
19. Oberlin DT, Flum AS, Lai JD, et al. The effect of minimally invasive prostatectomy on practice patterns of American urologists. *Urol Oncol* 2016;34:255.e1-e.
20. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and metaanalysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418-30.
21. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:405-17.
22. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and metaanalysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:431-52.
23. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and metaanalysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:382-404.
24. Autorino R, Kaouk JH, Stolzenburg JU, et al. Current status and future directions of robotic single-site surgery: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63:266-80.
25. Cáceres F, Cabrera PM, García-Tello A, García-Mediero JM, Angulo JC. Safety study of umbilical single-port laparoscopic radical prostatectomy with a new DuoRotate system. *Eur Urol* 2012;62:1143-9.
26. Tugcu V, Simsek A, Evren I, et al. Single plus one port robotic radical prostatectomy (SPORP); initial experience. *Arch Ital Urol Androl* 2017;89:178-81.
27. Mattevi D, Luciani LG, Vattovani V, et al. First case of robotic laparoendoscopic single-site radical prostatectomy with single-site VesPa platform. *J Robot Surg* 2018;12:381-5.
28. Agarwal DK, Sharma V, Toussi A, et al. Initial experience with da Vinci single-port robot-assisted radical prostatectomies. *Eur Urol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.001>.
29. Tugcu V, Akca O, Simsek A, et al. Robotic assisted radical perineal prostatectomy: First experience of 15 cases. *Turk J Urol* 2017;43(4):476-83.
30. Martin OD, Azhar RA, Clavijo R, et al. Single port radical prostatectomy: current status. *J Robot Surg* 2016;10(2):87-95.
31. White MA, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic laparoendoscopic single-site radical prostatectomy: technique and early outcomes. *Eur Urol* 2010;58:544-50.

Bölüm 24

JİNEKOLOJİK GENİTAL ESTETİK UYGULAMALARINDA CERRAHİSİZ TEKNOLOJİLER

Deniz BALSAK¹

GİRİŞ

Genital estetik uygulamaları dermatolog, jinekolog ve plastik cerrahlar tarafından yapılmaktadır. Cerrahisiz genital estetik uygulamaları en çok ileri yaş kadınlarda görülen menopozun (GSM) genitoüriner sendromunda yapılmaktadır. Vulvovajinal atrofi (VVA), ürogenital atrofi veya atrofik vajinit olarak da bilinen GSM, ürogenital dokulardaki östrojen seviyelerinin azalmasından kaynaklanan bir durumdur. GSM, menopoz sonrası kadınlarda en sık görülmesine rağmen, kadınların% 50'sini etkilemekle birlikte, bir kadının yaşam döngüsünde herhangi bir zamanda da oluşabilir (1).

GSM hastalarında genital bölgede gevşeklik, kuruluk, kaşıntı, idrar kaçırma ve hatta ağrı semptomları rapor edilir. Birçok hastada idrar tutamama veya orgazm fonksiyon bozukluğu şikayeti olabilir. Üriner inkontinansın ve geçmişte ürodinamik test öyküsünün önceki değerlendirmeleri elde edilmelidir. Spesifik ürojinekolojik veya vajinal prosedürleri içeren bir cerrahi geçmiş belgelenmelidir. Orgazm disfonksiyonu şikayeti olan hastalar ayrıca, spesifik olmayan pelvik ağrı, vulvodini veya vajinismus gibi cinsel rahatsızlıkların başka tanıları için de değerlendirilmelidir (2,3,4).

Tedavi seçimi semptomların ciddiyetine ve hastanın tercihinine bağlıdır. Tedavide ama. azalmış östrojen etkisi nedeniyle dokularda oluşan etkilerin semptomatik olarak giderilmesidir. Tedavi olarak, cinsel olmayan aktivitenin yanı sıra, nonhormonal vajinal kayganlaştırıcılar ve nemlendiriciler içerir. Lokal östrojen tedavisi, orta ve şiddetli semptomların tedavisi için etkili ve iyi tolere edilir. Vajinal epitelin kalınlaşması, sekresyonun artması, vajinal floranın restorasyonu ve pH'ın düşü-

¹ Doçent Doktor Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı / Diyarbakır, denizbalsak@gmail.com

mek için santrifüjlenir. PRP enerji bazlı cihazlar ile birleştirdi; PRP, mikro-ablatif lazerlerden sonra uygulanır.

SONUÇLAR

1. Hali hazırda vajinal gençleştirme için kullanılan enerji tabanlı cihazların hiç birisi vajinal gençleştirme için FDA onaylı değildir.
2. Vajinal gençleştirme için kullanılan yöntemler 4-18 ay bir etkinliğe sahiptir. Onun için bu tedavilerin devamlılığı isteniyorsa en az 2 yılda bir tekrarlanmalıdır.
3. RF için kullanılan cihazlar derin penetrasyona sahiptir. Özellikle üretra korunarak vajinal gençleştirme yapılmalıdır. Bu cihazların özellikle üretral başlığı ile birlikte kullanılmalıdır.
4. Lazer cihazlar CO2 ve Er-Yag aynı mekanizma ile vajinal gençleştirme yapmaktadır. Ofis şartlarında anestezi gerektirmeden yapılmaktadır. CO2 lazer daha az derinikte penetrasyon sunmaktadır(0.5 mm). ER-Yag cihazı daha büyük olması taşınmasını zorlaştırabilmektedir. ER-yag cihazının ureter için ayrı probu ile stres inkontinans tedavisinde daha etkili sonuçlar elde edilebilmektedir. . CO2 lazer vajinal probu döndürme yapmadan çepeçevre atış yaparken Er-YAG döndürme ile işlemi vajinal dokuya uygulanmaktadır. Sadece CO2 lazerde cilt probu ile vulvar rengi açma işlemi yapılmaktadır.
5. Yeni olarak geliştirilen yüksek yoğunluklu ultrason (HIFU) teknolojisi vajinal gençleştirme de umut vaat etmektedir. Daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014; 79(3):349–354. and *Menopause* 2014;21(10):1063–1068.
2. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(3):549-555
3. Panay N, Maamari R. Treatment of postmenopausal vaginal atrophy with 10-µg estradiol vaginal tablets. *Menopause Int*. 2012;18(1):15-19.
4. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2013;5:437-447
5. Menopause society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9):888–902. 904.
6. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med*. 2017;49(2):137-159.
7. Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy- based devices. *Int J Womens Dermatol*. 2016;2(3):85-88.
8. Alexiades M, Berube D. Randomized, blinded, 3-arm clinical trial assessing optimal temperature and duration for treatment with minimally invasive fractional radiofrequency. *Dermatol Surg*. 2015; 41(5):623–632.]

9. Dunbar SW, Goldberg DJ. Cosmetic dermatology: An update. *J Drug Dermatol.* 2015; 14(11):1229–1238.
10. Alexiades-Armenakas M, Dover JS, Arndt KA. Unipolar versus bipolar radiofrequency treatment of rhytides and laxity using a mobile painless delivery method. *Lasers Surg Med.* 2008; 40(7):446–453.
11. Alexiades-Armenakas M, Newman J, Willey A, Kilmer S, et al. Prospective multicenter clinical trial of a minimally-invasive temperature-controlled bipolar fractional radiofrequency system for rhytid and laxity treatment. *Dermatol Surg.* 2013; 39(2):263–273.
12. Alexiades-Armenakas M, Newman J, Willey A, Kilmer S, et al. Prospective multicenter clinical trial of a minimally-invasive temperature-controlled bipolar fractional radiofrequency system for rhytid and laxity treatment. *Dermatol Surg.* 2013; 39(2):263–273.
13. Vanaman Wilson MJ, Bolton J, Jones IT, et al. Histologic and clinical changes in vulvovaginal tissue after treatment with transcutaneous temperature-controlled radiofrequency device. *Dermatol Surg* 2018; 44: 705-713.
14. Millheiser LS, Pauls RN, Herbst SJ, Chen BH. Radiofrequency treatment of vaginal laxity after vaginal delivery: nonsurgical vaginal tightening. *J Sex Med.* 2010;7(9):3088-3095)
15. Qureshi AA, Tenenbaum MM, Myckatyn TM. Nonsurgical Vulvovaginal Rejuvenation With Radiofrequency and Laser Devices: A Literature Review and Comprehensive Update for Aesthetic Surgeons. *Aesthet Surg J.* 2018 Feb 15;38(3):302-311. doi: 10.1093/asj/sjx138.
16. Dillon B, Dmochowski R. Radiofrequency for the treatment of stress urinary incontinence in women. *Curr Urol Rep* 2009;10(5):369–74.
17. Sadick NS, Malerich SA, Nassar AH, Dorizas AS. Radiofrequency: An update on latest innovations. *J Drugs Dermatol* 2014;13(11):1331–5. (Dillon and Dmochowski, 2009; Sadick et al., 2014).
18. Peng Q, Juzeniene A, Chen J, et al. *Lasers in medicine.* Rep Prog Phys 2008; 71: 056701.
19. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J.* 2017;28(5):681-685.)
20. FDA. Re: trade/device name: DEKA SmartXide2 Laser System. MD: Silver Spring; 2014.)
21. Ross EV, Domankevitz Y, Skrobal M, Anderson RR. Effects of CO2 laser pulse duration in ablation and residual thermal damage: implications for skin resurfacing. *Lasers Surg Med.* 1996;19(2):123-129.)
22. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause.* 2015;22(8):845-849.
23. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):429-436.
24. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2014;17(4):363-369.)
25. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric.* 2015;18(2):219-225.)
26. Athanasiou S, Pitsounia E, Falagas ME, et al. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas* 2017; 104: 24-28.)
27. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018; 25: 21-28.
28. Fisher JC. Photons, psychiatrists, and physicians: A practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part 1. *J Clin Laser Med Surg.* 1992; 10(6):419–426. [PubMed: 10148209]
29. Alexiades-Armenakas MR, Dover JS, Arndt KA. Fractional laser skin resurfacing. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11(11):1274–1287.

30. Ogrinc UB, Sencar S, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. *Lasers Surg Med.* 2015; 47:689–697. [PubMed: 26388213]
31. Fistonic N, Fistonic I, Gustek SF, et al. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women: A pilot study. *Laser Med Sci.* 2016; 31:635–643.
32. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium: YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017;49(2):160±168.
33. Gottlieb S. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women's health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for "vaginal rejuvenation". Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm615130.htm>
34. Jorge Alberto Elías, Miriam Galich, Gabriela Corin, Pablo Naranjo Garcia, Victor Sivo, Devesa Nestor, Laureano Nuñez. Management of Vaginal Atrophy, Vaginal Hyperlaxity and Stress Urinary Incontinence with Intravaginal High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU). *International Journal of Obstetrics and Gynaecology Research (IJOGR)* Vol. 6 (2019) No.2, pp. 735-765
35. Park TH, Park HJ, Whang KW. Functional vaginal rejuvenation with elastic silicone threads: A 4-year experience with 180 patients. *J Plast Surg Hand Surg* 2015;49(1):36–9
36. Gräfenberg E. The role of urethra in female orgasm. *Int J Sexol* 1950;3:145–8)
37. Runels C, Melnick H, Debourbon E, Roy L. A pilot study of the effect of localized injections of autologous Platelet Rich Plasma (PRP) for the treatment of sexual dysfunction. *J Women's Health Care* 2014;3:169.ve arkadaşları, 2014]).

Bölüm 25

JİNEKOLOJİK CERRAHİDE LAPAROSKOPİNİN ROLÜ

Ahmet YILDIZBAKAN¹

“Laparoskopi” nin anlamı “karın içerisinde gözlenmesi” demektir. Tanımı ise karın içinin gaz (karbondioksit) ile pnömoperitoneum oluşturmak, kamera aracılığı ile karın içine bakılması ve gerekli durumlarda ise cerrahi müdahale yapılmasıdır. Jinekolojide ise laparoskopi , kadının iç genital organlarına bakılması ve gerekli cerrahi müdahalelerin yapılması esasına dayanır.

Hastalıkların minimal invaziv teknikler kullanılarak tedavi edilmeleri, tıpta çok büyük önem taşıyan gelişmelerdendir. Bu yöntemlerin kullanımıyla beraber, hastalar minimum zarara uğramakta ve günümüzde önemi giderek artan yaşam kalitesi en yüksek seviyeye çıkarılmaktadır. Pek çok farklı operasyon imkanı sağlayan laparoskopik cerrahi, özellikle son yıllarda kabul edilmiş bir yöntemdir. Minimal invaziv cerrahi hızla ilerlemekte ve kendini devamlı yenilemektedir. Laparoskopik yaklaşım, Jinekolojik cerrahide meydana gelen, son yılların en önemli gelişmesi olmuştur. Son yıllardaki gelişmelerle beraber laparoskopi, minimal invaziv cerrahi için vazgeçilmez bir hale gelmiştir. Günümüzde birçok sağlık merkezinde geleneksel jinekolojik operasyonların açık cerrahi yerine, laparoskopik yöntemlerle yapılması giderek yaygınlaşmaktadır (1).

Jinekolojide laparoskopi, tanı (diagnostik) ve tedavi (terapötik) amaç ile kullanılmaktadır. Diagnostik olarak; açıklanamayan infertilitede ve pelvik ağrıda kullanılırken terapötik amaçlı olarak ise endometriozis, idrar kaçırma ,myom, rahim/ vajen sarkması ,ektopik gebelik, tuboovarian abse, over kistleriyle tümörleri ve jinekolojik kanserlerin tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. Laparoskopik yöntemle yapılan jinekolojik operasyonlar; tüp ligasyonu, tüplerin açılması ,myomektomi, kistektomi, salpenjektomi, ooforektomi, adezyolizis, histerektomi, sakrokolpopeksi ve jinekolojik kanser cerrahisi gibi operasyonlar söylenebilir.

Laparoskopi ile karın yüzeyinde küçük bir kesi olduğundan kanama, ağrı, has-

¹ Op. Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum VM Medical Park Mersin ahmetyb81@hotmail.com

operatör tutuyorsa sağ eli kullanamama gibi bazı olumsuzluklar da içermektedir (33). Bu sebeplerden ötürü artık robotik operasyonlar daha çok tercih edilir. Robotik operasyonlar sabit bir kamera imkanı sunar, görüntü titreşimi yoktur.

Robotik cerrahinin başlıca faydası cerrahın, iki elini birden kullanmasına imkan vermesi ve ergonomik olmasıdır. Ayrıca üç boyutlu görüntü, tremor filtrasyonu, enstrümanların her düzlemde artmış rotasyon kabiliyeti, uygun endoskopik ortam sağlar. Maliyetinin yüksek ve kütesinin fazla olmasının yanında, en büyük olumsuz yönü ise elle değerlendirme yapılamamasıdır. Fakat robotların gelişmiş modelleri sayesinde bu olumsuzluklar giderilecek ve robotik sistemler cerrahideki yerini tamamen alacaktır.

KAYNAKLAR

1. John C. Byrn, Stefanie Schluender, Celia M. Et al. Three-dimensional imaging improves surgical performance for both novice and experienced operators using the da Vinci Robot System. *The American Journal of Surgery* (2007);193: 519-522.
2. Peitgen K, Martin V. Walz, Markus V. Walz, et al. A prospective randomized experimental evaluation of three-dimensional imaging in laparoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* volume 1996; 44: NO. 3.
3. Rosin D, *Minimal Access Medicine and Surgery*, 1st ed. Oxford: Radcliffe Medical Press; 1993; P. 1-9.
4. Nezhat F, Nezhat F, Nezhat C, Nezhat's Textbook of Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy. 3rd ed, Cambridge University Medical Press 2008; P. 1-8.
5. Sutton C, Drummond PM, *Endoscopic Surgery for Gynaecologists*. 1st ed. London: Saunders; 1993; P. 3-7.
6. Aytac R, *Temel Jinekolojik Laparoskopi*, Güneş Tıp Kitabevi Yayınları, 1. Baskı, 2003; P. 1-3.
7. Gotz F, Pier A, Schippers E, Schumpelick V, *The Color Atlas of Laparoscopic Surgery*. 1st ed, New York, Thieme, 1993; P. 3-5.
8. Semm K, Mettler L. Technical progress in pelvic surgery via operative laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 138:121.
9. Casale P, Pomara G, Simone M, et al. Hem-o-lok clips to control both the artery and the vein during laparoscopic nephrectomy: personal experience and review of the literature. *J Endourol* 2007; 21: 915-918.
10. Beldi G, Vorburger SA, Bruegger LE, et al. Analysis of stapling versus endoloops in appendiceal stump closure. *Br J Surg* 2006; 93: 1390-1404.
11. Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg* 2006; 202:520-537.
12. Humes DJ, Ahmed I, Lobo DN. The pedicle effect and direct coupling: delayed thermal injuries to the bile duct after laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 2010; 145: 96-102.
13. Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, et al. A comparison of laparoscopic bipolar vessel sealing devices in the hemostasis of small-, medium-, and largesized arteries. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003; 13: 377-388.
14. Levy B, Emery L. Randomized trial of suture versus electrosurgical bipolar vessel sealing in vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2003; 102:147-152.
15. Goldstein SL, Harold KL, Lentzner A, et al. Comparison of thermal spread after ureteral ligation with the Laparo-Sonic ultrasonic shears and the Ligasure system. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002; 12: 61-70.
16. Bessa SS, Al-Fayoumi TA, Katri KM, Awad AT. Clipless laparoscopic cholecystectomy by ultra-

- sonic dissection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18: 593-602.
17. Callery MP. Avoiding biliary injury during laparoscopic cholecystectomy: technical considerations. *Surg Endosc* 2006; 20: 1654-1661.
 18. Romano F, Gelmini R, Caprotti R, et al. Laparoscopic splenectomy: ligasure versus EndoGIA: a comparative study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17: 763-769.
 19. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. Ten-year experience with laparoscopy on a gynecologic oncology service: analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1138-1146.
 20. Muzii L, Bellati F, Zullo MA, et al. Mechanical bowel preparation before gynecologic laparoscopy: a randomized, single-blind, controlled trial. *Fertil Steril* 2006; 85: 689-697.
 21. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 74. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2006; 108:225-233.
 22. Bektaş MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş B, Tuncer ZS, Yaraş H, Yüce K. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. Ankara. Medikal Network. Öncü Basımevi. 2006; 1385-1402, 1830-41, 1757-1801.
 23. Gomel V, Taylor PJ. Indications and contraindications of diagnostic laparoscopy. In Gomel V, Taylor PJ, eds. *Diagnostic and operative gynecologic laparoscopy*. Missouri: Mosby Year Book, Inc. 1995; 68-70
 24. Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985; 72: 771-6
 25. Karayiannakis AJ, marki GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997; 84: 467-71
 26. Szabo Z, Huter J, Berci G et al. Analysis of surgical movements during suturing in laparoscopy. *End Surg* 1994; 2: 55-61.
 27. Güngör M, Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilimdaalı Başkanı, Kadın Hastalıkları, Laparoskopik Cerrahi, Jinekolojik Laparaskopi, <http://www.mijid.org/acibadem.pdf>
 28. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:864-865.
 29. Nezhat C, Hood J, Winer W, Nexhat F, Crowgey SR, Garrison CP. Videolaseroscopy and laser laparoscopy in gynaecology. *Br J Hosp Med*. 1987; 38:219-24.
 30. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Operative laparoscopy. Videolaparoscopy and videolaseroscopy. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 734:433444.
 31. Satava RM. Virtual reality, telesurgery, and the new world order of medicine. *J Image Guid Surg*. 1995; 1:12-6.
 32. Schlag PM, Moesta KT, Rakovsky S, Grashew G. Telemedicine: the new must for surgery. *Arch Surg*. 1999; 134:1216-21.
 33. Ballantyne GH. Robotic surgery, telerobotic surgery, telepresence, and telementoring: review of early clinical results. *Surg Endosc* 2002; 10: 1389-1402.

Bölüm 26

KANSER METİLASYON ANALİZLERİNDE MS-HRM YÖNTEMİNİN KULLANIMI

Ebubekir DİRİCAN¹

GİRİŞ

DNA'nın sitozin metilasyonu gen ekspresyonunun düzenlenmesinde ve hücre farklılaşmasında veya hücre proliferasyonunda önemli rol oynar. Tümör hücreleri, tümör baskılayıcı gen promotör bölgesinde anormal DNA metilasyonu veya hipermetilasyonu sergilemektedirler. DNA dizisinin spesifik metilasyon durumunu saptama da yeni yöntemler geliştirilmektedir. Bu yeni yöntemler arasında yer alan MS-HRM (Methylation Specific- High Resolution Melting Assay: Metilasyona Özgü- Yüksek Çözünürlüklü Erime Eğrisi Analizi) hızlı, pratik, güvenilir ve pahalı olmayan bir analiz yöntemidir. MS-HRM yöntemi sensitivitesi yüksek ve kullanımı basit olması dolayısıyla metilasyona özgü PCR veya bisülfid modifikasyona dayalı yöntemlerden daha avantajlıdır. MS-HRM kanser hücrelerindeki tümör baskılayıcı genlerin metilasyon durumunu ortaya çıkarma ve tanıya yardımcı olmada etkin bir yöntemdir. Özellikle MS-HRM yöntemi metile ve metile olmayan kontrol DNA'ları sayesinde sizin analiz ettiğiniz hastanın metilasyon yüzdesini kolaylıkla belirlemenize imkan sağlamaktadır. MS-HRM yöntemi DNA dizisi bilinmeyen PCR ürününün erime profili ile DNA dizisi bilinen PCR ürününün erime profilini karşılaştırarak metilasyon seviyesini tahmin etmenizi sağlar. Bu yöntemin temeli yüksek sıcaklıkta çift iplikli DNA'nın tek iplikli DNA'ya ayrılması esasına dayanmaktadır. MS-HRM'de DNA'nın denatürasyonu ve floresan sinyallerin azalması ile analiz etmeyi sağlayan erime eğrilerinin oluşması en önemli mekanizmalardır. Kanser türüne özgü metilasyon profillerinin belirlenebilmesi ve buna yönelik geliştirilecek çeşitli inhibitörler sayesinde tedavide önemli aşama kaydedilmiş olacaktır. Bu yüzden MS-HRM yönteminin farklı hasta popülasyonlarında kansere yol açan spesifik genlerdeki metilasyon profilini ortaya çıkarılması tedaviye yön verecektir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi, SHMYO, 2Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji ve Genetik AD. dr. ebubekirdirican@gmail.com, ebubekirdirican@aydin.edu.tr

çalışma prensibi RT-PCR'a dayalı ve kontaminasyon riski düşük olan metod olarak araştırmacılara hizmet vermektedir. Bu yöntemin yeni software veri tabanlarıyla, yeni programlarla geliştirilmesi ve yeni olgularla desteklenmesi tanıda rutin kullanıma girmesi için değerli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rusciano D, Burger MM. Why do cancer cells metastasize into particularorgans? Bioessays. 1992; 14(3):185-94.
2. Fidler IJ. Origin and biology of cancer metastasis. Cytometry. 1989; 10(6):673-80.
3. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? Nat Rev Cancer. 2006; 6(2):107-16.
4. Weinberg RA. Finding the anti-oncogene. Sci Am. 1988; 259(3): 44-51.
5. Nelson DA, Tan TT, Rabson AB, Anderson D, Degenhardt K, White E. Hypoxia and defective apoptosis drive genomic instability and tumorigenesis. Genes Dev. 2004; 18(17): 2095-107.
6. Friedenson B. The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. BMC Cancer. 2007; 7: 152.
7. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JK, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wildtype p53. Science, 1990. 249(4971): p. 912-5.
8. Devilee P, Cornelisse CJ. Somatic genetic changes in human breast cancer. Biochim Biophys Acta. 1994; 1198(2-3): 113-30.
9. Bieche I, Lidereau R. Genetic alterations in breast cancer. Genes Chromosomes Cancer. 1995; 14(4): 227-51.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144(5): 646-74.
11. Zhang JW, Xu Q, Li GL. Epigenetics in the genesis and development of cancers. Yi Chuan. 2019;41(7):567-581.
12. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. Genes Dev. 2002; 16: 6-21.
13. Li C, Clarke S. Distribution of an L-isoaspartyl protein methyltransferase in eubacteria. J Bacteriol. 1992;174(2):355-61.
14. Güler C, Balcı Peynircioğlu B. DNA Metilasyonu ve Hastalıklarla İlişkisi. ACU Sağlık Bil Derg. 2016; (2):61-68.
15. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. Nat Rev Genet. 2013; 14: 204-20.
16. Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99 (6): 3740-5.
17. Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. Nat Rev Cancer. 2011;11(10):726-34.
18. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;(100) 57-70.
19. Patra SK, Bettuzzi S. Epigenetic DNA-methylation regulation of genes coding for lipid raft-associated components: a role for raft proteins in cell transformation and cancer progression (review), Oncol Rep. 2007; 17:1279-1290.
20. Anwar SL, Lehmann U. DNA methylation, microRNAs, and their crosstalk as potential biomarkers in hepatocellular carcinoma, World J. Gastroenterol. WJG. 2014;20:7894-7913,
21. D.E. Symer, C. Connelly, S.T. Szak, E.M. Caputo, G.J. Cost, G. Parmigiani, J.D. Boeke, Human H retrotransposition is associated with genetic instability in vivo. Cell. 2002; 110 : 327-338.
22. Lyu T, Jia N, Wang J, Yan X, Yu Y, Lu Z, Robert C, Bast Jr, Hua K, Feng W. Expression and epigenetic regulation of angiogenesis-related factors during dormancy and recurrent growth of ovarian carcinoma. Epigenetics. 2013;8:1330-1346.
23. Zhang L, Wang D, Han X, Tang F, Gao D. Mechanism of methylation and acetylation of high GDNF transcription in glioma cells: A review. Heliyon. 2019;5(6):e01951.

24. Kim M, Costello J. DNA methylation: an epigenetic mark of cellular memory. *Exp Mol Med*. 2017;49(4), e322.
25. Kurdyukov S, Bullock M. DNA Methylation Analysis: Choosing the Right Method. *Biology (Basel)*. 2016;5(1). pii: E3. doi: 10.3390/biology5010003.
26. Hossain T, Mahmudunnabi G, Masud MK, Islam MN, Ooi L, Konstantinov K, Hossain MSA, Martinac B, Alici G, Nguyen NT, Shiddiky MJA1. Electrochemical biosensing strategies for DNA methylation analysis. *Biosens Bioelectron*. 2017; 94, 63-73.
27. Hernandez HG, Tse MY, Pang SC, Arboleda H, Forero DA. Optimizing methodologies for PCR-based DNA methylation analysis. *Biotechniques*. 2013; 55(4), 181-197.
28. Hernandez HG, Mahecha MF, Mejia A, Arboleda H, Forero DA. "Global long interspersed nuclear element 1 DNA methylation in a Colombian sample of patients with late-onset Alzheimer's disease," *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(1): 50-3.
29. Sandoval-Hernandez AG, Hernandez HG, Restrepo A, Munoz JI, Bayon GF, Fernandez AF, Fraga MF, Cardona-Gomez GP, Arboleda H, Arboleda GH. "Liver X Receptor Agonist Modifies the DNA Methylation Profile of Synapse and Neurogenesis-Related Genes in the Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease". *J Mol Neurosci*. 2016;58(2):243-53.
30. Hussmann D, Hansen LL. Methylation-sensitive high resolution melting (MS-HRM). *Methods Mol Biol*. 2018;1708: 551-571.
31. Wojdacz TK, Dobrovic A. Methylation-sensitive high resolution melting (MS-HRM): a new approach for sensitive and high-throughput assessment of methylation. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35(6), e41.
32. De Leeneer K, Coene I, Poppe B, De Paep A, Claes K. Rapid and sensitive detection of BRCA1/2 mutations in a diagnostic setting: Comparison of two high-resolution melting platforms. *Clinical Chemistry*. 2008;54(6), 982-989.
33. Kramer D, Thunnissen FB, Gallegos-Ruiz MI, Smit EF, Postmus PE, Meijer CJ, Snijders PJ, Heideman DA. A fast, sensitive and accurate high resolution melting (HRM) technology-based assay to screen for common K-ras mutations. *Cell Oncol*. 2009;31(3):161-7.
34. Dirican E, Kaya Z, Gullu G, Peker I, Ozmen T, Gulluoglu BM, Kaya H, Ozer A, Akkiprik M. Detection of PIK3CA gene mutations with HRM analysis and association with IGF1BP-5 expression levels in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(21):9327-33.
35. Wojdacz TK, Borgbo T, Hansen LL. Primer design versus PCR bias in methylation independent PCR amplifications. *Epigenetics*. 2009;4(4), 231-234.
36. Wojdacz TK, Hansen LL, Dobrovic A. A new approach to primer design for the control of PCR bias in methylation studies. *BMC Res Notes* 2008;1: 54.
37. Liu F, Zhang H, Lu S, Wu Z, Zhou L, Cheng Z, Bai Y, Zhao J, Zhang Q, Mao H. Quantitative assessment of gene promoter methylation in non-small cell lung cancer using methylation-sensitive high-resolution melting. *Oncol. Lett*. 2018;15(5): 7639-7648.
38. Kuscu C, Evensen N, Kim D, Hu YJ, Zucker S, Cao J. Transcriptional and epigenetic regulation of KIAA1199 gene expression in human breast cancer. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44661.
39. Seelan RS, Mukhopadhyay P, Pisano MM, Greene RM. Effects of 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) on gene expression. *Drug Metab Rev*. 2018;50(2):193-207.
40. Sun H, Zhou H, Zhang Y, Chen J, Han X, Huang D, Ren X, Jia Y, Fan Q, Tian W, Zhao Y. Aberrant methylation of FAT4 and SOX11 in peripheral blood leukocytes and their association with gastric cancer risk. *J Cancer*. 2018;9(13):2275-2283.
41. Daugaard I, Knudsen A, Kjeldsen TE, Hager H, Hansen LL. The association between miR-34 dysregulation and distant metastases formation in lung adenocarcinoma. *Exp Mol Pathol*. 2017;102(3):484-491.
42. Spitzwieser M, Entfellner E, Werner B, Pulverer W, Pfeiler G, Hacker S, Cichna-Markl M. Hypermethylation of CDKN2A exon 2 in tumor, tumor-adjacent and tumor-distant tissues from breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2017;17(1):260.
43. Mousavi Ardehaie R, Hashemzadeh S, Behrouz Sharif S, Ghojzadeh M, Teimoori-Toolabi L, Sakhinia E. Aberrant methylated EDNRB can act as a potential diagnostic biomarker in spora-

- dic colorectal cancer while KISS1 is controversial. *Bioengineered*. 2017;8(5):555-564.
44. Galamb O, Kalmár A, Barták BK, Patai ÁV, Leiszter K, Péterfia B, Wichmann B, Valcz G, Veres G, Tulassay Z, Molnár B. Aging related methylation influences the gene expression of key control genes in colorectal cancer and adenoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22(47):10325-10340.
 45. Reich TR, Switzeny OJ, Renovanz M, Sommer C, Kaina B, Christmann M, Tomicic MT. Epigenetic silencing of XAF1 in high-grade gliomas is associated with IDH1 status and improved clinical outcome. *Oncotarget*. 2017;8(9):15071-15084.
 46. Yao L, Gu J, Mao Y, Zhang X, Wang X, Jin C, Fu D, Li J. Dynamic quantitative detection of ABC transporter family promoter methylation by MS-HRM for predicting MDR in pancreatic cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(4):5602-5610.
 47. Jezkova E, Kajo K, Zubor P, Grendar M, Malicherova B, Mendelova A, Dokus K, Lasabova Z, Plank L, Danko J. Methylation in promoter regions of PITX2 and RASSF1A genes in association with clinicopathological features in breast cancer patients. *Tumour Biol*. 2016 Oct 15.
 48. Qiu C, Zhi Y, Shen Y, Gong J, Li Y, Li X. High-resolution melting analysis of HPV-16L1 gene methylation: A promising method for prognosing cervical cancer. *Clin Biochem*. 2015; 48(13-14):855-9

Bölüm 27

KODLAMAYAN RNA'LAR DÜNYASI: TIPTAKİ YERİ, ÖNEMİ VE GELECEĞİ

Levent ELMAS¹
Mücahit SEÇME²

GİRİŞ

Genetik bilgi, DNA içeriği ve kompleks biyolojik organizasyon arasındaki ilişki genetik çağın başlangıcından beri önemli bir ilgi konusu olmuştur. Kompleks biyolojik organizasyon tanımı ise geniş bir tartışma konusu olup hücre sayısı, hücre tipleri, organizasyon derecesi, metabolik ve gelişimsel farklılıklar ile genetik yapı gibi birçok durumun kombinasyonu olarak düşünülebilir. Son zamanlarda gelişen teknoloji ve araştırma olanakları sayesinde yeni nesil sekanslama ve mikroarray çalışmalarında ilerleme kaydeden bilim camiası insan genom projesi, ENCODE, FANTOM gibi büyük çaplı araştırmalar ile transkriptomiks, genomiks, proteomiks alanlarında ilginç sonuçlar ortaya koymuşlardır. Beklentinin aksine, daha gelişmiş düzey canlılarda daha fazla gen olmadığı tespit edilmesi, hatta DNA bulguları ve dizileme çalışmalarında çok hücreli canlıların birçoğunun tek hücreli organizmalardan daha az protein kodlayan gen içerdiğinin ortaya çıkması gibi durumlar şaşırtıcı bulguları ortaya koymuştur. Bu paradoksun açıklanmasında iki önemli nokta bulunmaktadır. Bunlardan birincisi; genomun karmaşıklığının ve farklılığının ana sebebi protein kodlamayan bölgelerin olabileceği, diğeri ise protein kodlayan mesajcı RNA (mRNA)'nın genomun %2'lik kısmını kapsamasıdır. Diğer kalan %98 oranındaki kısmın kodlamayan RNA (ncRNA)'lardan oluşmasıdır. Geçmişte kodlamayan kısımlar için "evrimsel çöp" kavramının aslında artan kanıtlarla beraber çok çeşitli moleküler mekanizmaların üzerinde büyük bir etki gösterdiği ortaya çıkmıştır. Tüm bu sonuçlar daha eski bilgilerimiz doğrultusunda bilinen DNA ve protein arasındaki bilginin taşınmasından sorumlu görülen

¹ Arş. Gör. Dr., Pamukkale Üniversitesi, elmas.levent@gmail.com

² Arş. Gör., Pamukkale Üniversitesi, mehterseme@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Taft RJ, Pheasant M, Mattick JS. The relationship between nonprotein- coding DNA and eukaryotic complexity. *Bioessays* 2007; 29:288–99. doi:10.1002/bies.20544
2. Mattick JS. A new paradigm for developmental biology. *J Exp Biol* 2007; 210:1526–47. doi:10.1242/jeb.005017)
3. Adams BD, Parsons C, Walker L, et al. Targeting noncoding RNAs in disease. *J Clin Invest*. 2017;127(3):761–771. <https://doi.org/10.1172/JCI84424>.
4. Xu JZ, Zhang JL, Zhang WG. Antisense RNA: the new favorite in genetic research. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018 Oct.;19(10):739-749. doi: 10.1631/jzus.B1700594.
5. Slaby O, Laga R, Sedlacek O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer. *Biochem J*. 2017 Dec 14;474(24):4219-4251. doi: 10.1042/BCJ20170079.
6. Amin N, McGrath A, Chen YPP. Evaluation of deep learning in non-coding RNA classification. *Nature Machine Intelligence*. 2019; 1: 246–256. <https://doi.org/10.1038/s42256-019-0051-2>.
7. Santosh B, Varshney A, Yadava PK. Non-coding RNAs: biological functions and applications. *Cell Biochem Funct*. 2015; 33 (1). Doi: 10.1002/cbf.3079.
8. Fernandes JCR, Acuña SM, Aoki JI, et al. Long Non-Coding RNAs in the Regulation of Gene Expression: Physiology and Disease. *Noncoding RNA*. 2019 Feb 17;5(1). pii: E17. doi: 10.3390/ncrna5010017.
9. Watson CN, Belli A, Di Pietro V. Small Non-coding RNAs: New Class of Biomarkers and Potential Therapeutic Targets in Neurodegenerative Disease. *Front Genet*. 2019; 10: 364. doi: 10.3389/fgene.2019.00364.
10. Sriyothi L, Ponne S, Prathama T, et al. (2018). Roles of Non-Coding RNAs in Transcriptional Regulation, Kais Ghedira (Ed.), *Transcriptional and Post-transcriptional Regulation (55-75)*, IntechOpen, doi: 10.5772/intechopen.76125.
11. Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (5): 5451-5465. doi: 10.1002/jcp.27486.
12. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 937: 3-17. doi: 10.1007/978-3-319-42059-2_1.
13. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(8): 509-24. doi: 10.1038/nrm3838.
14. Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, et al. MicroRNAs: New players in IBD. *Gut*, 2015; 64(3): 504–517. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307891.
15. Westholm JO, Lai EC. Mirtrons: MicroRNA biogenesis via splicing. *Biochimie*, 2011; 93(11): 1897–1904. doi: 10.1016/j.biochi.2011.06.017.
16. Yu Y, Xiano J, Hann SS. The emerging roles of PIWI-interacting RNA in cancers. *Cancer Management and Research* 2019; 11: 5895-5909. doi: 10.2147/CMAR.S209300.
17. Pandya GM, Ramani UV, Janmeda M, et al. piRNA: Basics and their Association with PIWI proteins. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 2014; 8(3): 303-308.
18. Peters L, Meister G. Argonaute proteins: mediators of RNA silencing. *Mol Cell*, 2007; 26 (5): 611-623. doi: 10.1016/j.molcel.2007.05.001
19. Ishizu H, Siomi H, Siomi MC. Biology of PIWI-interacting RNAs: new insights into biogenesis and function inside and outside of germlines. *Genes ve Development*, 2012; 26 (21): 2361–2373. doi: 10.1101/gad.203786.112.
20. Nishimasu H, Ishizu H, Saito K, et al. Structure and function of Zucchini endoribonuclease in piRNA biogenesis. *Nature*, 2012; 491(7423): 284-287. doi: 10.1038/nature11509.
21. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*. 2007; 128 (4): 669–681. doi: 10.1016/j.cell. 2007.01.033
22. Nagao A, Mituyama T, Huang H, et al. Biogenesis pathways of piRNAs loaded onto AGO3 in the *Drosophila* testis. *RNA*, 2010; 16: 2503–2515. doi: 10.1261/rna.2270710.
23. Dahariya S, Paddibhatla I, Kumar S et al. Long non- coding RNA: Classification, biogenesis

- and functions in blood cells. *Molecular Immunology*, 2019; 112: 82-92. doi: 10.1016/j.molimm.2019.04.011.
24. Akerman I, Tu Z, Beucher A, et al. Human pancreatic β cell lncRNAs control cell-specific regulatory networks. *Cell Metab.* 2017; 25 (2): 400–411. doi: 10.1016/j.cmet.2016.11.016.
 25. Wu Z, Liu X, Liu L, et al. Regulation of lncRNA expression. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2014; 19 (4): 561–575. doi: 10.2478/s11658-014-0212-6.
 26. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes & development*, 2011; 25 (18): 1915-1927. doi: 10.1101/gad.17446611.
 27. Vicens Q, Westhof E. Biogenesis of circular RNAs. *Cell*, 2014; 159 (1): 13–14. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.005.
 28. Chen, LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 2016; 17 (4): 205–211. doi: 10.1038/nrm.2015.32.
 29. Naganuma T, Hirose T. Paraspeckle formation during the biogenesis of long noncoding RNAs. *RNA Biol*, 2013; 10 (3): 456–461. doi: 10.4161/rna.23547.
 30. Saha P, Verma S, Pathak RU, et al. Long Noncoding RNAs in Mammalian Development and Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1008: 155-198. doi: 10.1007/978-981-10-5203-3_6.
 31. Voinnet O. Origin, biogenesis, and activity of plant microRNAs. *Cell* 2009; 136 (4): 669–87. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.046.
 32. Visone R, Croce CM. MiRNAs and cancer. *Am J Pathol* 2009; 174:1131–8. doi:10.2353/ajpath.2009.080794.
 33. Pang J, Kwok W, Chen Z, et al. Oncogenic role of microRNAs in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2009; 117:599–611. doi:10.1007/s00401-009-0525-0.
 34. Huang G, Hu H, Xue X, et al. Altered expression of piRNAs and their relation with clinicopathologic features of breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013; 15(7): 563–568. doi:10.1007/s12094-012-0966-0.
 35. Reeves ME, Firek M, Jliedi A, et al. Identification and characterization of RASSF1C piRNA target genes in lung cancer cells. *Oncotarget*. 2017; 8(21): 34268–34282. doi:10.18632/oncotarget.15965.
 36. Muller S, Raulefs S, Bruns P, et al. Next-generation sequencing reveals novel differentially regulated mRNAs, lncRNAs, miRNAs, sdRNAs and a piRNA in pancreatic cancer. *Mol Cancer*. 2015; 14: 94. doi:10.1186/s12943-014-0278-9.
 37. Jacobs DI, Qin Q, Lerro MC, et al. PIWI-interacting RNAs in gliomagenesis: evidence from post-GWAS and functional analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25 (7): 1073–1080. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0047.
 38. Camkurt MA, Coşkun S, Güneş S, et al. Novel Codes of Psychiatry: MicroRNAs (Psikiyatrinin Yeni Kodları: MikroRNA'lar). *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2016; 8 (1): 1-18. doi:10.5455/cap.20150525104926.
 39. Andreassi MG. Non-coding RNA in cardiovascular disease: a general overview on microRNAs, long non-coding RNAs and circular RNAs. *Non-coding RNA Investig* 2018; 2:63. doi: 10.21037/ncri.2018.11.03.
 40. Mestdagh P, Vandesompele J, Brusselle G, et al. Non-coding RNAs and respiratory disease. *Thorax*, 2015; 70:388–390. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206404.
 41. Zhao XY, Lin JD. Long Noncoding RNAs: a New Regulatory Code in Metabolic Control. *Trends Biochem Sci*. 2015; 40(10): 586–596. doi: 10.1016/j.tibs.2015.08.002.
 42. Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, et al. Non-Coding RNAs In Development And Disease: Background, Mechanisms, And Therapeutic Approaches. *Physiol Rev*, 2016; 96: 1297–1325. doi:10.1152/physrev.00041.2015.
 43. Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, et al. Non-coding RNAs: regulators of disease. *J Pathol*, 2010; 220 (2):126-39. doi: 10.1002/path.2638.
 44. Whitehead K, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov*, 2009; 8: 129–38. doi:10.1038/nrd2742.

45. Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’. *Nature*, 2005; 438 (7068): 685–9.
46. Knabel MK, Ramachandran K, Karhadkar S, et al. Systemic delivery of scAAV8-encoded MiR-29a ameliorates hepatic fibrosis in carbon tetrachloride-treated mice. *PLoS One*, 2015; 10 (4): e0124411. doi: 10.1371/journal.pone.0124411.
47. Quattrocelli M, Crippa S, Montecchiani C, et al. Long-term miR-669a therapy alleviates chronic dilated cardiomyopathy in dystrophic mice. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2 (4): e000284. doi: 10.1161/JAHA.113.000284.
48. Lovric J, Mano M, Zentilin L, et al. Terminal differentiation of cardiac and skeletal myocytes induces permissivity to AAV transduction by relieving inhibition imposed by DNA damage response proteins. *Mol Ther*, 2012; 20 (11): 2087–2097. doi: 10.1038/mt.2012.144.
49. Pan X, Yue Y, Zhang K, et al. AAV-8 is more efficient than AAV-9 in transducing neonatal dog heart. *Hum Gene Ther Methods*, 2015; 26 (2): 54–61. doi: 10.1089/hgtb.2014.128
50. Wang Z, Zhu T, Qiao C, et al. Adenoassociated virus serotype 8 efficiently delivers genes to muscle and heart. *Nat Biotechnol*, 2005; 23 (3): 321–328.
51. Xu Y, Liu L, Liu J, et al. A potentially functional polymorphism in the promoter region of miR-34b/c is associated with an increased risk for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 2011; 128 (2): 412–417. doi: 10.1002/ijc.25342.
52. Thum T. MicroRNA therapeutics in cardiovascular medicine. *EMBO Mol Med*, 2012; 4 (1): 3–14. doi: 10.1002/emmm.201100191.
53. Levin AA. A review of the issues in the pharmacokinetics and toxicology of phosphorothioate antisense oligonucleotides. *Biochim Biophys Acta*, 1999; 1489 (1): 69–84.
54. Gebert LF, Rebhan MA, Crivelli SE, et al. Miravirsin (SPC3649) can inhibit the biogenesis of miR-122. *Nucleic Acids Res*, 2014; 42 (1): 609–621. doi: 10.1093/nar/gkt852.
55. Tsai M C, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as a modular scaffold of histone odification complexes. *Science* 2010; 329: 689– 93. doi:10.1126/science.1192002.
56. Meng L, Ward AJ, Chun S, et al. Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA. *Nature*, 2015; 518 (7539): 409–412. doi: 10.1038/nature13975.
57. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010; 154C (3): 365–376. doi: 10.1002/ajmg.c.30273.
58. Meng L, Person RE, Beaudet AL. Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a. *Hum Mol Genet*, 2012; 21 (13): 3001– 3012. doi: 10.1093/hmg/dds130.
59. Rougeulle C, Cardoso C, Fontes M, et al. An imprinted antisense RNA overlaps UBE3A and a second maternally expressed transcript. *Nat Genet*, 1998; 19 (1): 15–16.
60. Lee JE, Bennett CF, Cooper TA. RNase H-mediated degradation of toxic RNA in myotonic dystrophy type 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012; 109 (11): 4221–4226. doi: 10.1073/pnas.1117019109.
61. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol*, 2011; 13 (4): 423–433. doi: 10.1038/ncb2210.
62. Chen X, Liang H, Zhang J, et al. Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication. *Trends Cell Biol*, 2012; 22 (3): 125–132. doi: 10.1016/j.tcb.2011.12.001.
63. Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One*, 2008; 3 (11): e3694. doi: 10.1371/journal.pone.0003694.
64. Skog J, Wurdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*, 2008; 10 (12): 1470–1476. doi: 10.1038/ncb1800.
65. Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007; 9 (6): 654–659.
66. Lorenzen JM, Thum T. Circulating and urinary microRNAs in kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012; 7 (9): 1528–1533. doi: 10.2215/CJN.01170212.

67. Lorenzen JM, Volkman I, Fiedler J, et al. Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients. *Am J Transplant*, 2011; 11 (10): 2221–2227. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03679.x.
68. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105 (30): 10513–10518. doi: 10.1073/pnas.0804549105.
69. Bang C, Batkai S, Dangwal S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest*, 2014; 124 (5): 2136–2146. doi: 10.1172/JCI70577.
70. Cheng C, Wang Q, You W, et al. MiRNAs as biomarkers of myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014; 9 (2): e88566. doi: 10.1371/journal.pone.0088566.
71. Yang W, Shao J, Bai X, et al. Expression of Plasma microRNA-1/21/ 208a/499 in myocardial ischemic reperfusion injury. *Cardiology*, 2015; 130: 237–241. doi: 10.1159/000371792.
72. Gezer U, Ozgur E, Cetinkaya M, et al. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes. *Cell Biol Int*, 2014; 38 (9): 1076– 1079. doi: 10.1002/cbin.10301.
73. Takahashi K, Yan IK, Haga H, et al. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci*, 2014; 127 (Pt 7): 1585–1594. doi: 10.1242/jcs.141069.
74. Salameh A, Lee AK, Cardo-Vila M, et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long non-coding RNA PCA3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015; 112 (27): 8403–8408. doi: 10.1073/pnas.1507882112.
75. Lorenzen JM, Schauerte C, Kielstein JT, et al. Circulating long non-coding RNATapSaki is a predictor of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Chem*, 2015; 61 (1): 191–201. doi: 10.1373/clinchem.2014.230359.
76. Lorenzen JM, Schauerte C, Kolling M, et al. Long non-coding RNAs in urine are detectable and may enable early detection of acute T cell-mediated rejection of renal allografts. *Clin Chem*, 2015; 61 (12): 1505–1514. doi: 10.1373/clinchem.2015.243600.
77. Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long non-coding RNAs in patients with acute myocardial infarction. *Circ Res*, 2014; 115 (7): 668–677. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303836.

Bölüm 28

YAPAY ZEKA VE DIŞ HEKİMLİĞİ

Gözde SERİNDERE¹
Ceren AKTUNA BELGİN²

GİRİŞ

Yapay zeka, insanlar ve diğer hayvanların sergilediği doğal zekanın aksine, makine tarafından gösterilen, rasyonel düşünüp davranabilen, öğrenme ve problem çözme gibi insanın diğer insan zihinleriyle ilişkilendirmediği bilişsel işlevleri taklit edebilen bilgisayar modelleri ile ilgilenen bir konu olarak ifade edilebilir (1). İlk olarak 1956'da ortaya atılan bu kavram, veri depolama sistemlerinin gelişimiyle toplanan büyük miktarda veri kullanılabilirliği ve hesaplama işlemleri gibi özellikleri sayesinde tıp ve diş hekimliği alanında ise tanı ve tedavi için her aşamada karar vermeye yardımcı olan araçlar olarak denenmektedir (2).

Bilgisayar destekli tanı (BDT), tıpta hastane bilgi sistemi (HBS) ve Picture Archiving and Communication System (PACS) olarak adlandırılan sistemlere göre daha günceldir fakattanı koymada yapılan çalışmaların önemli bir konusu haline gelmiştir. BDT, radyolojik değerlendirmeler esnasında gözden kaçabilecek lezyonların radyolog tarafından tespitini ve tekrar değerlendirmeyi sağlar. Radyolog ilk değerlendirme aşamasında etki altında kalmamak adına BDT sistemini çalıştırmamayı tercih eder ve rutin olarak değerlendirmesini yapar. Sonrasında, BDT sistemi devreye girer sistem tarafından bulunan anormal noktalar işaretlenir. Bu noktalar, radyolog tarafından tekrar incelenir ve böylece her iki sonuç karşılaştırılabilir. Her iki sonucun teyit ettiği bulgular PACS'a gönderilir. BDT sistemi, dijital görüntü ve tıbbi bilişim (DICOM) standartlarında ve HBS'inde uyumlu olarak çalışabilmektedir (3,4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı gozdeserindere@mku.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, dtcaktuna@gmail.com

SONUÇ

Yapay zeka uygulamaları, modern insan yaşamının tüm alanlarında yaygınlaşmaya başlamıştır. İnsan rahatlığını en üst düzeye çıkarmak için, yapay zeka tarafından kontrol edilen robotların geliştirilmesinde uğraş verilmektedir. Aynı zamanda, yapay zeka, tıbbi karar verme sürecinde de uygulanmıştır ve bu sistemler uzman olmayanların da uzman düzeyinde bilgi edinmesine yardımcı olabilir. Derin öğrenme ile temsil edilen yapay zeka, tıp ve diş hekimliği alanı dahil olmak üzere toplumun tüm kesimlerine uygulanabilecek bir yöntemdir. Günümüzde, yapay zeka kullanımı metin ya da görüntü tabanlı dental uygulamalarda hızla ilerlemektedir. İnceleme ile doğrulanmış diş çürüğü teşhisine ilaveten, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve sefalometrik radyografi analizi ile yapılan diş tedavilerine uygulanan yapay sinir ağlarına dayalı makine öğrenimi konusundaki çalışmalar aktif olarak devam etmektedir ve bazı gözle görülür sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bu derlemenin amacı diş hekimliği pratiğinde yeni ve ilgi çekici bir uygulama olan yapay zeka konusunda detaylı bilgileri gözden geçirmek ve güncel gelişmeleri tartışmaktır. Sağlık hizmetlerinde yapay zeka uygulamaları verimliliği arttırmada umut veren bir teknolojik gelişme olmasına karşın, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Diş hekimleri de ilerleme gösteren bu teknolojiyi yakından takip etmelidirler. Dental sağlığı geliştirmede bu teknolojiden yararlanmak koruyucu diş hekimliğinin de önemli bir parçası haline gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Khanna SS, Dhaimade PA. Artificial intelligence: Transforming dentistry today. *Indian J Basic Appl Med Res.* 2017;6:161-7.
2. Deshmukh SV. Artificial intelligence in dentistry. *J Int Clin Dent Res Organ.* 2018;10:47-8.
3. Raman B, Raman R, Raman L, et al. Radiology on hand held devices: Image display, manipulation, and PACS integration issues. *Radiographics.* 2004; 24: 299-310.
4. Doi K. Computer-aided Diagnosis (CAD) and Image-guided Decision Support. *Comput Med Imaging Graph.* 2007; 31: 198-211.
5. Yamashita R, Nishio M, Do RKG, et al. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights Imaging.* 2018;9:611-629.
6. Gao XW, Hui R, Tian Z. Classification of CT brain images based on deep learning networks. *Comput Methods Progr Biomed.* 2017;138:49-56.
7. Widmann G, Stoffner R, Keiler M, et al. A laboratory training and evaluation technique for computer-aided oral implant surgery. *Int J Med Robot.* 2009;5(3):276-83.
8. Schulze R, Heil U, Weinheimer O, et al. Accurate registration of random radiographic projections based on three spherical references for the purpose of few-view 3D reconstruction. *Med Phys.* 2008;35(2):546-55.
9. Xie X, Wang L, Wang A. Artificial neural network modeling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2010; 80(2): 262-6.
10. Miladinović M, Mihailović B, Janković A, et al. Reasons for extraction obtained by artificial intelligence. *Acta Fac Med Naissensis.* 2010;27:143-58.

11. Speight PM, Elliott AE, Jullien JA, et al. The use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer and precancer. *Br Dent J.* 1995;179:382-7.
12. Poedjastoeti W, Suebnukarn S. Application of Convolutional Neural Network in the Diagnosis of Jaw Tumors. *Healthc Inform Res.* 2018 Jul;24(3):236-241
13. Gerlach NL, Meijer GJ, Kroon DJ, et al. Evaluation of the potential of automatic segmentation of the mandibular canal using cone-beam computed tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Nov;52(9):838-44.
14. Murata M, Ariji Y, Ohashi Y, et al. Deep-learning classification using convolutional neural network for evaluation of maxillary sinusitis on panoramic radiography. *Oral Radiol.* 2019 Sep;35(3):301-307.
15. Cinquin, P.B., Chalmond, D., Berard, D., et al. Hip prosthesis design. *Lecture Notes in Medical Informatics 16* (Springer, Berlin, 1982) 195-200.
16. Hammond P, Davenport JC, Fitzpatrick FJ. Logic-based integrity constraints and the design of dental prostheses. *Artificial Intelligence in Medicine.* 1993; 5: 431-446.
17. Maeda Y, Tsutsumi S, Minoura M, et al. An expert system for designing removable partial dentures. Preliminary report. *J Osaka Univ Dent Sch.* 1985 Dec;25:79-84.
18. Maeda Y, Tsutsumi S, Okada M, et al. An expert system for designing removable partial dentures - the role of database. *J Osaka Univ Dent Sch.* 1987 Dec;27:75-82.
19. Wicks RRA, Pennell ME. A computer-assisted design guide for removable partial denture frameworks. *Dental Practice.* 1990; 29 (6): 14.
20. Jung SK, Kim TW. New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149:127-33.
21. Takada K, Yagi M, Horiguchi E. Computational formulation of orthodontic tooth-extraction decisions. Part I: to extract or not to extract. *Angle Orthod.* 2009;79:885-91.
22. Lee JH, Kim DH, Jeong SN, et al. Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Dent.* 2018;77:106-111.
23. Valizadeh S, Goodini M, Ehsani S, et al. Designing of a Computer Software for Detection of Approximal Caries in Posterior Teeth. *Iran J Radiol.* 2015 Aug 5;12(4):e16242.
24. Chen H, Zhang K, Lyu P, et al. A deep learning approach to automatic teeth detection and numbering based on object detection in dental periapical films. *Sci Rep.* 2019 Mar 7;9(1):3840.
25. Tuzoff DV, Tuzova LN, Bornstein MM, et al. Tooth detection and numbering in panoramic radiographs using convolutional neural networks. *Dentomaxillofac Radiol.* 2019 May;48(4):20180051.
26. Lee JH, Kim DH, Jeong SN, et al. Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Periodontal Implant Sci.* 2018 Apr 30;48(2):114-123.
27. Ozden FO, Özgönenel O, Özden B, et al. Diagnosis of periodontal diseases using different classification algorithms: A preliminary study. *Niger J Clin Pract.* 2015;18:416-21
28. Hiraiwa T, Ariji Y, Fukuda M, et al. A deep-learning artificial intelligence system for assessment of root morphology of the mandibular first molar on panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2019 Mar;48(3):20180218.
29. Johari M, Esmaeili F, Andalib A, et al. Detection of vertical root fractures in intact and endodontically treated premolar teeth by designing a probabilistic neural network: an ex vivo study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017 Feb;46(2):20160107.

Bölüm 29

İN VİTRO YENİ NESİL HÜCRE KÜLTÜRÜ: ÜÇ BOYUTLU KÜLTÜR, SFEROİDLER VE ORGANOİDLER

Emine TURAL¹

GİRİŞ

Hücre kültürü yöntemi; hücre biyolojisi, doku morfolojisi ve mühendisliği gibi alanlarda kullanıldığı gibi, hastalık mekanizmalarını ve ilaç etkisini anlayıp geliştirmek için de kullanılır. Hücre kültürü iki boyutlu ve üç boyutlu olabilmektedir. Üç boyutlu (3D) hücre kültürlerinin in vivo ortamı iki boyutlu (2D) kültürlerden daha iyi taklit ettiği düşünülmektedir çünkü çok hücreli yapılanma, hücrelerin birbirleri ve ekstrasellüler matriks (ECM) ile etkileşime girmesine izin verir. Sferoidler ve organoidler üç boyutlu (3D) yapılarıyla doğal fizyolojik sistemlere daha yakın oluşumlardır ve kanser ve kök hücre araştırmalarında büyük öneme sahiptirler. Şimdiye kadar beyin, böbrek, pankreas, mide, karaciğer, akciğer, mesane gibi pek çok organın üç boyutlu (3D) kültürü yapılmış ve birçok biyomedikal uygulamada kullanım alanı bulmuştur.

Hücre kültürü

Doku ve organların oluşumu, fonksiyonu ve patolojilerinin altında yatan mekanizmalar hücre kültür sistemleri ve hayvan modellerinin kullanımı ile gelişmiştir (1). İlk hücre kültürünü 1907'de sinir liflerinin kökenine dair araştırmalar yapmak için Harrison gerçekleştirmiştir (2).

Zamanla hücre kültürü yöntemi geliştirildi ve vücut dışındaki hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını gözlemlemek için kullanıldı. Günümüzde, direkt donörden izole edilmiş primer hücreler veya hücre bankalarından alınan hücre hatları kullanılarak hücre kültürü yapılabilir. Primer kültürlerde kullanılan hücreler canlı organizmalardan izole edilir ve genellikle kaynak dokuda mevcut olan farklı hücre tiplerinde popülasyonlar içerir. Bu durumda, doğru hücre tipini izole

¹ Araş. Gör. Dr. Emine Tural, Pamukkale Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, eminetural@gmail.com

KAYNAKLAR

1. M. Kapałczyńska *et al.*, “2D and 3D cell cultures – a comparison of different types of cancer cell cultures,” *Arch. Med. Sci.*, vol. 14, no. 4, pp. 910–919, 2018.
2. R. G. Harrison, M. J. Greenman, F. P. Mall, and C. M. Jackson, “Observations of the living developing nerve fiber,” *Anat. Rec.*, vol. 1, no. 5, pp. 116–128, 1907.
3. J. Saji Joseph, S. Tebogo Malindisa, and M. Ntwasa, “Two-Dimensional (2D) and Three-Dimensional (3D) Cell Culturing in Drug Discovery,” in *Cell Culture*, IntechOpen, 2019.
4. K. Duval *et al.*, “Modeling physiological events in 2D vs. 3D cell culture,” *Physiology*, vol. 32, no. 4. American Physiological Society, pp. 266–277, 14-Jun-2017.
5. R. Edmondson, J. J. Broglie, A. F. Adcock, and L. Yang, “Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors,” *Assay and Drug Development Technologies*, vol. 12, no. 4. Mary Ann Liebert Inc., pp. 207–218, 01-May-2014.
6. S. Breslin and L. O’Driscoll, “Three-dimensional cell culture: The missing link in drug discovery,” *Drug Discovery Today*, vol. 18, no. 5–6. pp. 240–249, Mar-2013.
7. O. W. Petersen, L. Ronnov-Jessen, A. R. Howlett, and M. J. Bissell, “Interaction with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial cells,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, no. 19, pp. 9064–9068, 1992.
8. G. Mahmud *et al.*, “Directing cell motions on micropatterned ratchets,” *Nat. Phys.*, vol. 5, no. 8, pp. 606–612, 2009.
9. J. Debnath and J. S. Brugge, “Modelling Debnath, J., & Brugge, J. S. (2005). Modelling glandular epithelial cancers in three-dimensional cultures. *Nature Reviews. Cancer*, 5(9), 675–688. <http://doi.org/10.1038/nrc1695>glandular epithelial cancers in three-dimensional cultures.” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 5, no. 9, pp. 675–688, Sep. 2005.
10. E. T. Verjans, J. Doijen, W. Luyten, B. Landuyt, and L. Schoofs, “Three-dimensional cell culture models for anticancer drug screening: Worth the effort?,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 233, no. 4. Wiley-Liss Inc., pp. 2993–3003, 01-Apr-2018.
11. A. G. Souza *et al.*, “Comparative Assay of 2D and 3D Cell Culture Models: Proliferation, Gene Expression and Anticancer Drug Response,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 24, no. 15, pp. 1689–1694, May 2018.
12. J. Meyers, J. Craig, and D. J. Odde, “Potential for control of signaling pathways via cell size and shape,” *Curr. Biol.*, vol. 16, no. 17, pp. 1685–93, Sep. 2006.
13. S. A. Langhans, “Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, no. JAN. Frontiers Media S.A., 23-Jan-2018.
14. “3D Biomimetic Cultures: The Next Platform for Cell Biology- ClinicalKey.” (Online). Available: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0962892416301258>. (Accessed: 26-Sep-2019).
15. H. Zhang *et al.*, “Evaluation of the anticancer effects induced by cold atmospheric plasma in 2D and 3D cell-culture models,” *Plasma Process. Polym.*, Sep. 2019.
16. “How are Organoids Different from Spheroids?” (Online). Available: https://blog.crownbio.com/organoids-or-spheroids?utm_campaign=Organoids&utm_source=hs_automation&utm_medium=email&utm_content=76957045&_hsenc=p2ANqtz-8RyTDCcp_FO9g1m5MyXrAigzh_HvcLIeILyL11IXFWC9w7IeK3z5_8YY19MkTU0vnMef66NbBwOMIiWafbeWBGpk-M89Q&_hsmi=76957045. (Accessed: 27-Sep-2019).
17. P. Worthington, D. J. Pochan, and S. A. Langhans, “Peptide Hydrogels - Versatile Matrices for 3D Cell Culture in Cancer Medicine,” *Front. Oncol.*, vol. 5, p. 92, 2015.
18. B. A. Justice, N. A. Badr, and R. A. Felder, “3D cell culture opens new dimensions in cell-based assays,” *Drug Discovery Today*, vol. 14, no. 1–2. pp. 102–107, Jan-2009.
19. C. Yan and D. J. Pochan, “Rheological properties of peptide-based hydrogels for biomedical and other applications,” *Chemical Society Reviews*, vol. 39, no. 9. pp. 3528–3540, Sep-2010.
20. M. A. Daniele, A. A. Adams, J. Naciri, S. H. North, and F. S. Ligler, “Interpenetrating networks

- based on gelatin methacrylamide and PEG formed using concurrent thiol click chemistries for hydrogel tissue engineering scaffolds,” *Biomaterials*, vol. 35, no. 6, pp. 1845–56, Feb. 2014.
21. J. J. Schmidt, J. Rowley, and J. K. Hyun, “Hydrogels used for cell-based drug delivery,” *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, vol. 87, no. 4, pp. 1113–1122, 15-Dec-2008.
 22. D. Huh, G. A. Hamilton, and D. E. Ingber, “From 3D cell culture to organs-on-chips,” *Trends in Cell Biology*, vol. 21, no. 12, pp. 745–754, Dec-2011.
 23. M. Ehrbar *et al.*, “Cell-demanded liberation of VEGF121 from fibrin implants induces local and controlled blood vessel growth,” *Circ. Res.*, vol. 94, no. 8, pp. 1124–32, Apr. 2004.
 24. J. P. R. O. Orgel, A. V. Persikov, and O. Antipova, “Variation in the helical structure of native collagen,” *PLoS One*, vol. 9, no. 2, p. e89519, 2014.
 25. D. D. Allison and K. J. Grande-Allen, “Review. Hyaluronan: A powerful tissue engineering tool,” *Tissue Engineering*, vol. 12, no. 8, pp. 2131–2140, Aug-2006.
 26. T. A. E. Ahmed, E. V. Dare, and M. Hincke, “Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications,” *Tissue Eng. Part B. Rev.*, vol. 14, no. 2, pp. 199–215, Jun. 2008.
 27. H. E. Abaci, Z. Guo, Y. Doucet, J. Jacków, and A. Christiano, “Next generation human skin constructs as advanced tools for drug development,” *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, vol. 242, no. 17, pp. 1657–1668, 2017.
 28. K. Kretzschmar and H. Clevers, “Organoids: Modeling Development and the Stem Cell Niche in a Dish,” *Developmental Cell*, vol. 38, no. 6, Cell Press, pp. 590–600, 26-Sep-2016.
 29. S. Zhang, C. Lockshin, A. Herbert, E. Winter, and A. Rich, “Zuotin, a putative Z-DNA binding protein in *Saccharomyces cerevisiae*,” *EMBO J.*, vol. 11, no. 10, pp. 3787–96, Oct. 1992.
 30. J. A. Burdick and G. D. Prestwich, “Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications,” *Adv. Mater.*, vol. 23, no. 12, pp. H41–56, Mar. 2011.
 31. L. A. Gurski, N. J. Petrelli, X. Jia, and M. C. Farach-Carson, “3D Matrices for Anti-Cancer Drug Testing and Development,” *Oncol. Issues*, vol. 25, no. 1, pp. 20–25, Jan. 2010.
 32. E. Knight and S. Przyborski, “Advances in 3D cell culture technologies enabling tissue-like structures to be created in vitro,” *J. Anat.*, vol. 227, no. 6, pp. 746–56, Dec. 2015.
 33. K. M. Yamada and E. Cukierman, “Modeling tissue morphogenesis and cancer in 3D,” *Cell*, vol. 130, no. 4, pp. 601–10, Aug. 2007.

Bölüm 30

DOKU YAPIŞTIRICILARI: MEVCUT DURUM ve YENİ TRENDLER

Ayça BAL ÖZTÜRK¹
Emine ALARÇİN²

GİRİŞ

Son yıllarda, biyomalzemelerin ve tıbbi cihazlarla ilgili çarpıcı gelişmelerle birlikte tıbbi operasyon süreçleri de belirgin bir şekilde kolaylaşmıştır. Bu kapsamda, yeni nesil tıbbi cihazların bir sınıfı olan doku yapıştırıcıları, dokunun dikilmesi ve zımbalanması gibi geleneksel yara kapama yöntemlerine en önemli alternatifi oluşturmaktadır. Yeni nesil doku yapıştırıcılarının avantajları; hızlı ve kolay hazırlanmaları, cerrahi prosedürleri kolaylaştırmaları, operatif işlemlerin sürelerini kısaltmaları, daha az doku hasarına sebep olmaları, hastalara daha az acı vermeleri, dokuya destek sağlamaları, biyolojik olarak parçalanabilmeleri (çıkarılmaları için ikinci cerrahi bir operasyon gerektirmemeleri), biyouyumlu olmaları ve post-operatif iyileşmeye katkı sağlamalarıdır. Ayrıca, bu malzemeler sızdırmazlık malzemeleri veya kan hemostatları olarak kullanılabilmesi, biyoaktif ajanları içermeleri ve bunları kontrollü olarak serbestleştirebilmeleri gibi, geleneksel yöntemlerle gerçekleştirilemeyecek işlevleri de yerine getirebilmektedirler. Doku yapıştırıcılar, sentetik ve yarı sentetik olabildiği gibi doğal, biyolojik veya bunların kombinasyonları şeklinde de hazırlanabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bunların tasarımı ve hazırlanmasının yanı sıra klinik uygulamaları ve klinik denemelerine de ağırlık vermektedir (1, 2).

Doku yapıştırıcıları mekaniksel dayanımları ve biyouyumluluklarına bağlı olarak, *i) harici kullanım doku yapıştırıcıları* ve *ii) dahili kullanım doku yapıştırıcıları* olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Harici kullanım doku yapıştırıcıları genellikle, sütürlerin veya cilt zımbalarının alternatifi olarak, vücut yüzeylerine ya-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstinye Üniversitesi, aycabal@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Marmara Üniversitesi, eminealarcin@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Duarte A, Coelho J, Bordado J, et al. Surgical adhesives: Systematic review of the main types and development forecast. *Progress in Polymer Science*. 2012; 37:1031-50.
2. Richter K, Pinheiro M, Borcharding K, et al. (2019). *Green Chemistry for Surface Coatings. Inks and Adhesives* içinde (s. 120-44).
3. Kaynak (2015) *Methods of Wound Closure* (18 Ağustos 2019 <https://clinicalgate.com/methods-of-wound-closure/>)
4. Kaynak (2016) *Degradable Stures* (18 Ağustos 2019 https://openwetware.org/wiki/Degradable_Sutures,_by_Cody_Siroka).
5. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering: C*. 2015; 48:651-62.
6. Rahimnejad M, Zhong W. Mussel-inspired hydrogel tissue adhesives for wound closure. *Rsc Advances*. 2017; 7:47380-96.
7. Mehdizadeh M, Yang J. Design strategies and applications of tissue bioadhesives. *Macromolecular bioscience*. 2013; 13:271-88.
8. Pinnaratip R, Bhuiyan MSA, Meyers K, et al. Multifunctional Biomedical Adhesives. *Advanced healthcare materials*. 2019; 1801568.
9. Lee YJ, Jung GB, Choi S, et al. Biocompatibility of a novel cyanoacrylate based tissue adhesive: cytotoxicity and biochemical property evaluation. *PloS one*. 2013; 8(11):e79761.
10. Zhu W, Chuah YJ, Wang DA. Bioadhesives for internal medical applications: a review. *Acta biomaterialia*. 2018; 74:1-16.
11. Quinn, J. V. (2005). *Tissue adhesives in clinical medicine* (Second edit.). USA: PMPH.
12. Bhagat V, Becker ML. Degradable adhesives for surgery and tissue engineering. *Biomacromolecules*. 2017; 18:3009-39.
13. Cerdá DG, Ballester AM, Aliena-Valero A, et al. Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. *Surgery today*. 2015; 45:939-56.
14. Shalaby SW, Burg KJL. (2003). *Absorbable and Biodegradable Polymers*. New York: CRC Press.
15. Tanaka Y, Kitamura T, Miyata Y, et al. Mitral Valve Necrosis After Cardiac Surgery Using Gelatin-Resorcinol-Formaldehyde Glue. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017; 103:e435-e6.
16. Yuen T, Kaye AH. Persistence of Bioglu® in spinal dural repair. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2005; 12:100-1.
17. Fürst W, Banerjee A. Release of glutaraldehyde from an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive causes significant in vitro and in vivo toxicity. *The Annals of thoracic surgery*. 2005; 79(5) 1522-8.
18. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *The American journal of surgery*. 2001; 18(2):S1-S7.
19. Annabi N, Yue K, Tamayol A, et al. Elastic sealants for surgical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015; 95:27-39.
20. Rathi S, Saka R, Domb AJ, et al. Protein-based bioadhesives and bioglues. *Polymers for Advanced Technologies*. 2009; 30:217-34.
21. Mandell SP, Gibran NS. Fibrin sealants: surgical hemostat, sealant and adhesive. *Expert opinion on biological therapy*. 2014; 14:821-30.
22. Grunzweig KA, Ascha M, Kumar AR. Fibrin tissue sealant and minor skin grafts in burn surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019; 72:871-83.
23. Fuller C. Reduction of intraoperative air leaks with Progel in pulmonary resection: a comprehensive review. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2013; 8:90.
24. Kobayashi H, Sekine T, Nakamura T, et al. *In vivo* evaluation of a new sealant material on a rat lung air leak model. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2001; 58(6):658-65.

25. Wheat JC, Wolf JS. Advances in bioadhesives, tissue sealants, and hemostatic agents. *Urologic Clinics*. 2009; 36:265-75.
26. Torchiana DF. Polyethylene glycol based synthetic sealants: potential uses in cardiac surgery. *Journal of cardiac surgery*. 2003; 18:504-6.
27. Balkenende DWR, Winkler SM, Messersmith PB. Marine-Inspired Polymers in Medical Adhesion. *European Polymer Journal*. 2019.
28. Sáez C, Pardo J, Gutierrez E, et al. Immunological studies of the polyphenolic proteins of mussels. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*. 1991; 98:569-72.
29. Kaushik N, Kaushik N, Pardeshi S, et al. Biomedical and clinical importance of mussel-inspired polymers and materials. *Marine drugs*. 2015; 13(11):6792-817.
30. Mehdizadeh M, Weng H, Gyawali D, et al. Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure. *Biomaterials*. 2012; 33(32):7972-83.
31. Bilic G, Brubaker C, Messersmith PB, et al. Injectable candidate sealants for fetal membrane repair: bonding and toxicity *in vitro*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 202(1):85-e1.
32. Espinoza-Ramirez A, Fuentes-Rodriguez H, Hernandez-Herrera E, et al. Nanobiodiversity and Biomimetic Adhesives Development: From Nature to Production and Application. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 2019; 10(02):78.
33. Kaynak (2019) Overview of Gecko Adhesion Project (18 Ağustos 2019 <https://people.eecs.berkeley.edu/~ronf/Gecko/index.html>).
34. Chen X, Mizuta R, Fukata N, et al. Design of bio-inspired adhesive surface composed of hexanoyl group-modified gelatin and silicon nanowire. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019; 178:111-9.
35. Bai S, Zhang X, Cai P, et al. A silk-based sealant with tough adhesion for instant hemostasis of bleeding tissues. *Nanoscale Horizons*. 2019.