

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMININ CERRAHİ
DESTEKLİ RAPİD PALATAL EKSPANSİYON
UYGULANAN HASTALARDA İNTRAOPERATİF KAN
KAYBI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DT.EMİNE AKBAŞ

**DANIŞMAN
PROF.DR.ZERRİN ÇEBİ**

**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	ZMINE AKBAŞ
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	İngiltere - 1988
Diploma Tarihi / Diploma No	2011 / 1901.16
Mezun Olduğu Fakülte	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 4 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	İSTANBUL Üni. Diş Hek. Fak.

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Travmatik ağız kullanımı cerrahisi destekli rapid palatal ekspansiyon hastalarında intraoperatif kan kaybı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Birime tezi jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ:

BASKAN
Prof. Dr. ZERRİN ÇEBİ (9.11.2016)

ÜYE
Prof. Dr. GEMİ KARAPÖLÜ

ÜYE
Doç. Dr. HASAN GARİP

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Emine AKBAŞ



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her koşulda özveriyle ilgisini, sabrını ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı değerli bilgi ve katkıları ile yöneten danışman hocam Prof. Dr. Zerrin ÇEBİ'ye,

Eğitim sürecimde değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yol gösteren, farklı bir bakış açısı kazandırarak meslek hayatımın temellerini sağlam bir şekilde atmamı ve bu yola güçlü bir şekilde başlamamı sağlayan, kendileri ile çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, kendimi şanslı hissettiğim, bana ayırdıkları tüm vakitleri ve her zaman göstermiş oldukları sabır, itina, sevgi, saygı ve destekleri için

Doç Dr. S.Cemil İŞLER ve Yrd.Doç.Dr. Erol CANSIZ'a,

Son iki yılda beraber çalışma fırsatı bulduğum Dt.Aydın GÜMÜŞDAL'a

Diş Hekimliği Uzmanlık Sınavına beraber hazırlandığım, hiçbir konuda yardım ve desteğini eksik etmeyen değerli arkadaşım Uzm.Dt. Zeynep UZUN'a,

Sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda olan, her birinin ayrı ayrı çok değerli olduğu, varlıkları ile beni her daim mutlu eden, beraber çok güzel anılar biriktirdiğim sevgili arkadaşlarım Aysel ZİYA, Dr.Elif AKYILDIZ ve Seda ÖZTÜRK'e

Tıp fakültesi rotasyon eğitimlerinde yardımcı olan hocalarımıza ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve çalışanlarıma,

Hayatım boyunca fedakarlıklarını ve sevgilerini esirgemeyen, sonsuz güven duygusu veren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, benim için herşeyi yapmaya her zaman hazır olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim ve herşeyden çok sevdiğim sevgili babam Prof.Dr. Mehmet AKBAŞ, annem Neslihan AKBAŞ, kardeşlerim

Op.Dr. Ahmet AKBAŞ ve Fzt.Sümeyye AKBAŞ'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanın Yapısı ve Fizyolojisi	2
2.1.1. Plazma.....	2
2.1.1.1. Albumin.....	4
2.1.1.2. Globulinler	4
2.1.1.3. Fibrinojen	4
2.1.2. Kanın Şekli Elemanları	5
2.1.2.1. Eritrositler (Alyuvarlar)	5
2.1.2.2. Lökositler (Akyuvarlar)	6
2.1.2.3. Trombositler	9
2.2. Kanama ve Pıhtılaşma Mekanizması	9
2.2.1. Kanama	9
2.2.2. Hemostaz ve Pıhtılaşma Mekanizması	10
2.2.2.1. Vazokonstrüktif faz (Vasküler Spazm).....	11
2.2.2.2. Trombosit fazı (Trombosit Tıkacı Formasyonu).....	12
2.2.2.3. Koagülasyon Fazı (Kan Pıhtısı Oluşumu).....	14
2.2.3. Koagülasyonun Sınırlandırılması.....	18
2.2.3.1. Doku faktörü yolu inhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor- TFPI).....	19

2.2.3.2. Antitrombin (AT).....	19
2.2.3.3. Protein C ve Protein S (PC, PS).....	20
2.2.4. Fibrinoliz.....	20
2.3. Hemostatik Ajanlar.....	21
2.3.1. Topikal Hemostatik Ajanlar.....	21
2.3.1.1. Oksidize Selüloz.....	21
2.3.1.2. Jelatin Süngerleri.....	22
2.3.1.3. Kemik Mumu (Bone wax).....	22
2.3.1.4. Kitosan (Celox).....	22
2.3.2. Desmopressin (DDAVP).....	23
2.3.3. Rekombinant Aktive Faktör.....	24
2.3.4. Protamin.....	24
2.3.5. Antifibrinolitikler.....	25
2.3.5.1. Aprotinin.....	25
2.3.5.2. Aminokaproik Asit.....	26
2.3.5.3. Traneksamik Asit.....	27
2.4. Cerrahi Destekli Rapid Palatal Ekspansiyon (SARPE).....	38
2.4.1. Sarpe Endikasyonları.....	39
2.4.2. Hasta Seçimi.....	39
2.4.2.1. Tanı.....	39
2.4.2.2. Yaş.....	41
2.4.2.3. Medikal Özgeçmiş.....	42
2.4.2.4. Ekspansiyon Miktarı.....	43
2.4.2.5. Periodontal Durum.....	44
2.4.3. SARPE'nin Diğer Kullanım Alanları.....	44
2.4.4. SARPE'de Kullanılan Aparenter.....	44
2.4.5. Ameliyat Tekniği.....	46
2.4.6. Aparenter Aktivasyonu.....	54
2.4.7. Retansiyon, Stabilite Ve Relaps.....	56
2.4.8. Komplikasyonlar.....	56
2.4.8.1. Nörolojik Komplikasyonlar.....	57
2.4.8.2. Vasküler Komplikasyonlar.....	58
2.4.8.3. Dental ve Periodontal Komplikasyonlar.....	61

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	66
3.1. Sarpe Operasyonunun Gerçekleştirilmesi.....	67
4. BULGULAR.....	77
4.1. Betimleyici İstatistikler ve Normallik Testi.....	77
4.2. Mann Whitney U Testi.....	80
5. TARTIŞMA.....	83
KAYNAKLAR.....	92
ETİK KURUL KARARI.....	108
ÖZGEÇMİŞ.....	109



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Koagülasyon faktörleri

Tablo 2.2: Traneksamik asitin kullanım alanları

Tablo 2.3: Traneksamik asitin farmakokinetik etkisi

Tablo 2.4: Traneksamik asitin oral cerrahide etkileri

Tablo 2.5: Böbrek yetmezliğinde traneksamik asit dozları.

Tablo 2.6: Postoperatif komplikasyonlar

Tablo 2.7: Genişletici aparey aktivasyon protokolü

Tablo 2.8: Genişletici aparey aktivasyon protokolü

Tablo 4.1: Transamin verilen hastalardaki kanama miktarına ait betimleyici istatistikler

Tablo 4.2: Transamin verilmeyen hastalardaki kanama miktarına ait betimleyici istatistikler

Tablo 4.3: Normallik testi sonuçları

Tablo 4.4. Mann-Whitney U testi sonuçları

Tablo 4.5: Cinsiyet değişkeni frekans dağılımı

Tablo 5.1: Antifibrinolitiklerin kardiyak cerrahide (AP,EACA,TXA) etkilerinin incelendiği çalışmalar

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1. Santrifüje edilmiş kan katmanları
- Şekil 2.2: Lökosit tipleri
- Şekil 2.3: Hemostaz basamakları
- Şekil 2.4: Trombosit tıkaçı oluşumu.
- Şekil 2.5: Koagülasyon kaskadı, intrensek ve ekstrensek yollar.
- Şekil 2.6: Koagülasyonu sınırlayan mekanizmalar.
- Şekil 2.7: Fibrinolitik mekanizma
- Şekil 2.8: Traneksamik asitin kimyasal yapısı
- Şekil 2.9: Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi.
- Şekil 2.10, Şekil 2.11: Subtotal Le Fort I Osteotomi.
- Şekil 2.12 : Maksillanın açığa çıkarılması.
- Şekil 2.13: Horizontal osteotomi
- Şekil 2.14: Pterygomaksiller ayrılma
- Şekil 2.15: Pterygomaksiller ayrılma sırasında osteomun yanlış yönlendirilmesi
- Şekil 2.16: Sagittal osteotomi
- Şekil 2.17: Osteotomun palatinalden parmak ile palpe edilerek kontrolü
- Şekil 2.18: Segmentlerin hareketlerinin kontrolü.
- Şekil 2.19: Diş destekli apareyin yerleştirilmesi.
- Şekil 2.20: Kemik destekli apareyin yerleştirilmesi.
- Şekil 2.21: Diestema oluşumu.
- Şekil 2.22: Orta hat fraktür şekilleri
- Şekil 3.1: Diş destekli apareyin operasyon öncesi aktivasyonu
- Şekil 3.2, 3.3, 3.4: Tam kalınlıklı sulkuler maksillar vestibüler insizyon
- Şekil 3.5, 3.6, 3.7, 3.8: Subperiostal diseksiyon ile maksilla lateral yüzeylerin açığa çıkarılması
- Şekil 3.9, 3.10: Nazal mukozanın elevasyonu
- Şekil 3.11, 3.12, 3.13: Horizontal osteotomiler
- Şekil 3.14: Santral dişler arası, orta hatta diş korteksi üzerinde yapılan işaretlemeler
- Şekil 3.15: Osteotom ile osteotominin gerçekleştirilmesi
- Şekil 3.16: Apareyin deaktivasyonu

Şekil 3.17, 3.18: Aparentin deaktivasyonundan sonra ağız içi görünüm

Şekil 3.19, 3.20: Operasyon bölgesinin primer olarak kapatılması

Şekil 4.1: Transamin verilen hastalardaki kanama miktarına ait histogram

Şekil 4.2: Transamin verilmeyen hastalardaki kanama miktarına ait histogram

Şekil 4.3: Kilo değişkeni frekans dağılımı

Şekil 4.4: Yaş değişkeni frekans dağılımı



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

IG: İmmüoglobulin
O₂: Oksijen
CO: Karbonmonooksit
COHb: Karboksihemoglobin
CO₂: Karbondioksit
H₂CO₃: Karbonik asit
HCO₃⁻: Bikarbonat iyonu
ATP: Adenozin trifosfat
ADP: Adenozin difosfat
VWF: von Willebrand Faktör
t-PA: Doku plazminojen aktivatörü
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü
TxA₂: Tromboksan A₂
TF: Doku faktörü
PT: Protrombin zamanı
aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
HMWK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
PK: Prekallikrein
TFPI: Doku faktörü yolu inhibitörü
AT: Antitrombin
PC: Protein C
PS: Protein S
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
PAI-2: Plazminojen aktivatör inhibitörü 2
TAFI: Trombin ile aktifleşen fibrinolitik inhibitör
DDVAP: Desmopressin
IV: İntravenöz
RFVIIa: Rekombinant aktive faktör VIIa.
TXA: Traneksamik asit
CL: Total klirens
AP: Aprotinin

EACA: Epsilon aminokaproik asit

KPB: Kardiyopulmoner bypass

MTD: Maksiller transvers yetersizlik

OME: Ortopedik Maksiller ekspansiyon

SARPE: Cerrahi destekli rapid palatal ekspansiyon



ÖZET

Akbaş, E. (2016). Traneksamik asit kullanımının cerrahi destekli rapid palatal ekspansiyon uygulanan hastalarda intraoperatif kan kaybı üzerine etkisinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2016.

Transvers maksiller yetersizlik (TMD) klinik pratiğinde en sık karşılaşılan iskeletsel displazidir. Rapid palatal ekspansiyon, yavaş ortodontik ekspansiyon ve cerrahi destekli rapid palatal ekspansiyon (SARPE) gibi çeşitli yöntemlerle tedavi edilebilir. TMD görülen bireylerde palatal süturun osteojenik aktivitesinin limitli olmasından dolayı SARPE önerilen tedavi seçeneğidir.

SARPE, düşük morbidite ile TMD tedavisinde iyi tanımlanmış bir prosedürdür ancak literatürlerde bazı komplikasyonlar bildirilmiştir. Ortognatik tedavi seçenekleri arasında güvenli bir operasyon olmasına rağmen, kan kaybı meydana gelebilir ve kan transfüzyon ihtiyacı doğabilir. Özellikle, pterigomaksiller birleşimin ayrılması ile kombine konvansiyonel SARPE tedavilerinde, osteotomi sırasında pterigoid venöz pleksusa hasar verilmesine bağlı olarak hemoraji komplikasyon oranı artarabilir.

Traneksamik asit (TXA) plazminojenin plazmine dönüşümünü reversible olarak inhibe eden antifibrinolitik bir ajandır. TXA, yeni pıhtı oluşumundan ziyade plazminin fibrin pıhtı üzerinde proteolitik aktivasyonunu inhibe eder.

Kardiak cerrahi, spinal cerrahi, total diz artroplastisinde TXA'nın kanamayı azalttığı rapor edilmiştir. Ancak iyi vaskülarize baş ve yüz bölgesinde gerçekleştirilen ortognatik cerrahi operasyonlarında intravenöz (IV) TXA kullanımının değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada, pterigomaksiller birleşimin ayrıldığı SARPE operasyonunda IV TXA kullanımının kan kaybını azaltma üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Cerrahi, hemoraji, maksilla, palatal ekspansiyon, traneksamik asit.

ABSTRACT

Akbas,E. (2016). Evaluation of the effects of using tranexamic acid on blood loss during surgically rapid palatal expansion intraoperative period. Istanbul University, Dentistry Faculty, Oral and Maxillafacial Surgery Department. Specialist Training Programme Thesis. Istanbul.2016.

Transverse maxillary deficiency (TMD) is one of the most common skeletal dysplasias observed in clinical practice. It can be treated with several techniques such as slow orthodontic expansion, rapid palatal expansion, and surgically assisted rapid palatal expansion (SARPE). The recommended technique for adult patients with TMD is SARPE because of limited osteogenic activity of the palatal suture.

SARPE is a well-established procedure to treat TMD with low morbidity, but some complications have been described in the literature. Although this technique is considered relatively safe among orthognathic surgical methods, blood loss can occur and transfusion may be required. In particular, disjunction of the pterygomaxillary process combined with conventional SARPE osteotomy may increase the haemorrhagic complication rate depending on the damage to the pterigoid venous plexus.

Tranexamic acid (TXA) is a reversible antifibrinolytic agent that completely blocks the conversion of plasminogen to plasmin. TXA inhibits the proteolytic action of plasmin on a fibrin clot and prevents thrombolysis, rather than the formation of a new clot.

It is reported that TXA effectively reduces bleeding in total knee arthroplasty, spinal surgery, and cardiac surgery. However, studies on intravenous (IV) TXA use during orthognathic surgery performed on the well-vascularised head and face region are limited.

Therefore, the aim of this study is to evaluate the efficacy of IV TXA in reducing blood loss during SARPE in combination with pterygomaxillary disjunction.

Key Words: Hemorrhage, maxilla, palatal expansion, surgery, tranexamic acid.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi destekli rapid palatal ekspansiyon (SARPE) tedavisinin öncelikli hedefi ortodontik hastalarda maksiller transvers eksikliğin (MTD) tedavi edilmesidir.

SARPE tedavisi maksiller ark çevresini artırmak, posterior crossbite'ı düzeltmek ve ek çene hareketlerinin planlanmadığı vakalarda, diş çekiminin endike olmadığında çapraşık maksiller dentisyon için yer sağlanması gerektiğinde, damak yarıkları ile ilgili maksiller hipoplaziyi genişletmede, gülümsendiğinde geniş karanlık bukkal koridorların azaltılmasında, OME'nin başarısız olduğunda, sütür direncinin üstesinden gelebilmek için, maksiller arkın genişletilmesinde, ortognatik cerrahinin planlansa bile başlangıç prosedürü olarak uygulanabilir.

SARPE, sıklıkla yapılan bir operasyon olmasına rağmen postoperatif komplikasyon prevelansı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Araştırmalarda ağrı, hemoraji, enfeksiyon, sinüzit, periodontal kemik kaybı, diş devitalizasyonu, diş kaybı, palatal mukoza ülserasyonu, asimetrik ekspansiyon, ciddi burun kanaması, kafa tabanı kırığında oculomotor sinir parestezisi, ekspansiyon aygıtının dişlerde ekstrüzyona neden olması, nasal septuma zarar verilmesi, periodontal değişiklikler, relaps ve aseptik nekroz, orbital komplikasyonlar gibi daha ciddi sorunlar bildirilmiştir.

SARPE'de intraoperatif hemoraji kolayca kontrol edilebilir. Ancak sphenoid kemiğin pterigoid proseslerinin yakındaki yapıların yaralanması ile meydana gelen hemorajiler cerrah tarafından dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir.

Günümüze kadar yapılan ortognatik çalışmalarda hemoraji kontrolünde Traneksamik asit (TXA) kullanılmıştır. TXA plazminojenin plazmine dönüşümünü reversible olarak inhibe eden antifibrinolitik bir ajandır. TXA, yeni pıhtı oluşumundan ziyade plazminin fibrin pıhtı üzerinde proteolitik aktivasyonunu inhibe eder. Ancak SARPE operasyonlarında IV TXA kullanımının değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı, pterigomaksiller birleşimin ayrıldığı SARPE operasyonunda IV TXA kullanımının kan kaybını azaltma üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

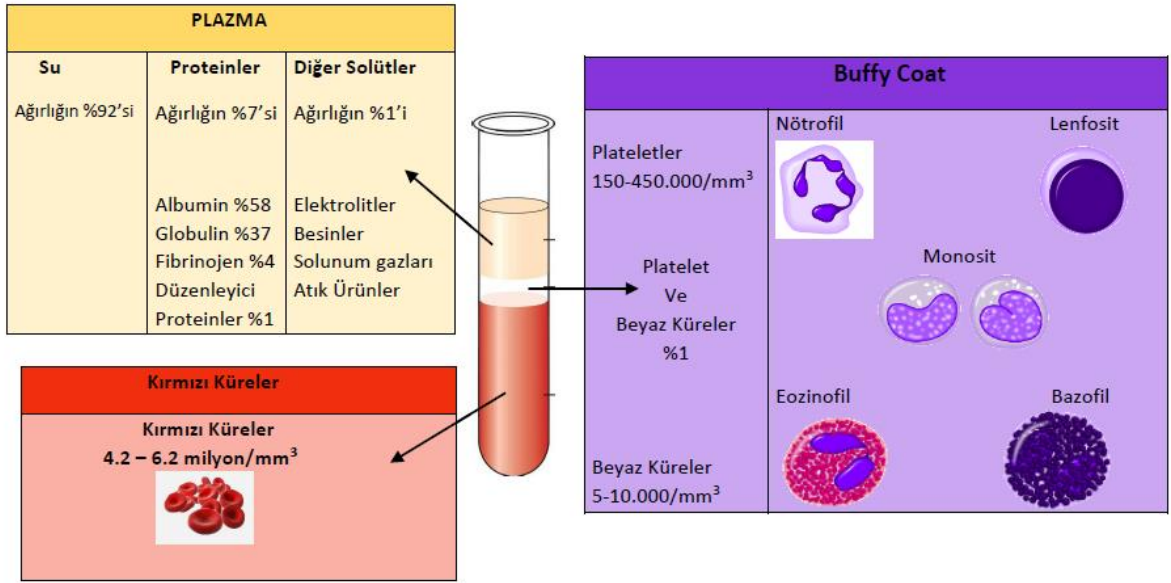
2.1. Kanın Yapısı ve Fizyolojisi

Kan ekstrasellüler sıvının bir parçası olup, plazma ve bu plazma içinde dağılmış kan hücrelerinden (eritrosit, lökosit, trombosit) oluşan sıvıdır. Vücut ağırlığının %7'sini oluşturur [1]. Anatomik olarak, kemikten orijin alması ve fonksiyonları nedeni ile bağ dokusu olarak kabul edilmektedir. Kalbin pompalama gücü sayesinde akciğer ve vücut içinde dolaşarak dokulara yapısal elementler, oksijen ve besin maddeleri taşır ve metabolizma sonucu oluşan artık ürünleri vücuttan uzaklaştırır. Ayrıca dokular ve organlar arasında hormonları, vitamin gibi maddelerin taşınabilmesine olanak tanır [2].

2.1.1. Plazma

Plazma, kanın sıvı kısmıdır ve kan hacminin yaklaşık %55'ini oluşturmaktadır. Pıhtılaşmayı önleyen bir madde ile santrifüj edildiğinde hücreler çöker ve daha hafif olan plazma en üst tabaka olarak elde edilir [3]. Tüpün en altında eritrositler toplanır. Eritrositlerin üstünde ince bir tabaka halinde trombosit ve lökositler (buffy-coat tabakası) bulunur (Şekil 2.1).

Plazmada çeşitli biyokimyasal maddeler suda çözülmüş halde bulunurlar. Kan plazmasının %92'sini su, %7-8'ini çözülebilir proteinler ve geri kalan %1'ini elektrolitler taşınabilir elementler oluşturur. Plazmanın %1'ini oluşturan tuz, kan pH'sının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu maddelerden en önemlisi proteinlerdir. Çözülmüş katı proteinler 3 ana gruba ayrılırlar. Bunlar albuminler, globulinler (alfa, beta, gama globulinler) ve fibrinojendir. Bu proteinlerin kandaki konsantrasyonları sırası ile 4,5 g/100 mL, 2,5 g/100 mL ve 0,3 g/100 mL'dir [2].



Şekil 2.1. Santrifüj edilmiş kan katmanları

Proteinler, tüm vücut hücrelerinde, vücut sıvılarında ve sekresyonlarında bulunup, hücre ağırlığının %50-70'ini oluşturmaktadır. İmmünglobulinler (IG), B lenfositlerde veya plazma hücrelerinde sentezlenirken, geri kalan plazma proteinleri karaciğerde sentezlenir ve katabolize olurlar. Hepatositler tarafından disse aralığına salgılanırlar ve hepatik sinozidler aracılığı ile santral venlerden dolaşıma karışırlar.

Plazma proteinleri ekstrasellüler doku aralıkları ve kan arasında pasif difüzyon, aktif transport, ekzositoz ve pinositoz ile hareket ederler. Bu durum ekstrasellülerin sıvılarda proteinlerin az miktarda bulunmasını açıklayabilir. Hastalık durumlarında plazma proteinlerinin miktar ve oranları değişebilir. Plazma proteinleri oranları ve aktivitelerinin normalden sapması, ilgili oldukları organ ya da dokuların fonksiyon bozuklukları hakkında bilgi verir. Plazma proteinleri oranlarındaki artış ve azalmalar nonspesifik olabilir. Tanı kriteri oluşturacak seviyede özgünlük gösterebilir.

Başlıca plazma proteinleri;

- Albumin
- Globulinler
- Fibrinojen' dir.

2.1.1.1. Albumin

Total protein miktarının %60'ını oluşturmaktadır. İnsan plazmasının ana bileşenini oluşturan, en fazla bulunan, globüler yapıda çok küçük bir proteindir. Karaciğer parankim hücrelerinde, granüllü endoplazmik retikulumlarındaki ribozomlarda sentezlenirler. Sağlıklı yetişkinlerde albumin konsantrasyonu %3.5-5.0 g'dır [4].

Albuminin fonksiyonları;

- Endojen aminoasitler için depo görevi görür.
- Kanın viskozitesini etkiler.
- Bilurubin, yağ asitleri, kortizol, tiroid hormonları, bazı vitaminler ve bazı ilaçları taşır.
- Esas fonksiyonu koloidal ozmotik basıncın (onkotik basınç) devamlılığını sağlamak ve ekstravasküler sıvı hacmini korumaktır.

2.1.1.2. Globulinler

Alfa (α), beta (β) ve gama (γ) globulinler total protein miktarının %38' ini oluşturmaktadır. B lenfositlerde ya da plazma hücrelerinde sentezlenirler. Saf suda çözünmeyen, ancak tuzlu suda çözünebilen protein molekülleridir. Alfa (α), beta (β) globulinler yağları ve yağda çözünen vitaminleri taşırken, gama (γ) globulinlerin görevi antikorları taşımaktır.

2.1.1.3. Fibrinojen

Plazma proteinlerinin %2'sini oluşturur. Suda eriyebilen, ısıtıldığında pıhtılaşan bir proteindir. Plazmadaki fibrinojen miktarı yaklaşık olarak 5g/L'dir. Fibrinojen, karaciğerde sentezlenir [5] ve kan pıhtılaşmasında önemli rol oynar.

Koagülasyon kaskadı zimojen protrombini aktive ederek bir serin proteaz olan trombin oluşur. Trombin oluşumu ile solubl fibrinojen solubl olmayan fibrin monomerlerine dönüşerek pıhtı oluşumu sağlanır.

Fibrinojen trombosit agregasyonu için trombosit membranında bulunan glikoprotein IIb/ IIIa ile etkileşime girer. Fibrinojen faktör XIII, doku plazmin aktivatörü (tPA) ve plazmin için bir substrattır.

Kanın 4 temel görevi vardır. Bunlar taşıma, düzenleme, koruma ve savunma olmak üzere dört grup altında toplanabilir.

Taşıma görevi; kan dolaşımı ve kan ile intertisyel sıvı arasındaki sürekli alışveriş ekstrasellüler sıvının devamlı hareketinden sorumludur. İntertisyel sıvı hücreleri çevreleyen ve hücelere besin maddelerini temin eden, oluşan metabolik artıkları taşıyıp uzaklaştıran bir sıvıdır. Kan, intertisyel sıvıya oksijen ile beraber hücrelerin kullanabileceği hormonları, enzimleri ve diğer pek çok maddeyi getiren, hücrelerin oluşturdukları metabolik artıkları ve karbondioksiti ortamdaki uzaklaştıran bir sistemi oluşturmaktadır.

Düzenleme görevi; kanın bileşimi ve fiziksel özellikleri vücuttaki tüm hücreleri dolaşması esnasında bazı organlarca kaydedilmekte ve meydana gelen değişiklikleri yansıtmaktadır. Böylece iç ortamın yapısında herhangi bir değişiklik olduğunda sinir ve endokrin sistem devreye girebilmekte ve durumu düzeltebilecek organlara gerekli sinyalleri gönderebilmektedir. Kan, iç ortamın Ph ve sıcaklığının stabil tutulmasını organlara taşıdığı hormonlarla sağlamaktadır.

Savunma görevi; kan bileşiminde bulunan lökositler ve plazma proteinleri vücuda giren çeşitli virüs ve bakterileri fagosite ederek zararsız bir duruma getirirler. Ayrıca vücuda giren yabancı maddeler için antikor yapımı sağlar.

Koruma görevi; vücudun herhangi bir yerinde oluşan yaralanma sonucu kanama durumunda hemostaz mekanizması devreye girer böylece organizmanın kan kaybı önlenmiş olur.

2.1.2. Kanın Şekilli Elemanları

2.1.2.1. Eritrositler (Alyuvarlar)

Eritrositler, kırmızı kan hücreleri olarak da bilinirler. Kırmızı kan hücreleri myeloid dokudan zengin kırmızı kemik iliğinde (myeloid ilik) üretilir. Vücudun ağır şartlar altında olduğu durumlarda sarı kemik iliğinde de üretilebilmektedir. Eritrosit üretimi eritropoez adını almaktadır. Kemik iliğinde üretilme aşamasında immatür eritrositlerin çekirdekleri vardır ancak hemoglobin içermezler. Bu dönemde eritrositlerin bölünme yetenekleri vardır. Fakat matür hale dönüşürken çekirdeklerini kaybederler ve hemoglobin içerir hale gelirler. Artık çekirdekleri olmadıkları için DNA

içermezler ve böylece bölünme ya da kendilerini kopyalama yeteneklerini kaybetmiş hale gelirler. Bikonkav disk şeklinde olmaları, organel içermemeleri onları oksijen (O₂) taşımaya ve en küçük kapillerlerden geçişleri bile elverişli kılar. Eritrositlerin şekli, hücreler kapillerlerden geçerken belirgin şekilde değişebilir. Ortalama çapları yaklaşık 6,2-8,2 µm'dir [6]. Kalınlıkları, en kalın noktada 2,5 µm, merkezde 1 µm veya daha azdır. Hacimleri 90-95 µm³ tür. Ortalama ömürleri erişkinlerde 120, infantlarda 80-90 gündür [7]. Myeloid dokunun uygun şekilde çalıştığı durumlarda saniyede 2-3 milyon eritrosit üretilebilir. Bu günde 200 milyar eritrosit üretimine denk gelmektedir [8]. Ömrünü tamamlayan eritrositler kemik iliği ve dalaktaki makrofajlarca yıkılırlar.

Her eritrosit 250 milyon hemoglobin proteini taşımaktadır. Hemoglobin kelimesi kan anlamına gelen "hemo" ve protein anlamına gelen "globin" kelimelerinin birleşmesi ile oluşmuştur. Hemoglobin O₂ ve CO₂ taşınmasından sorumludur. Hemoglobin dört adet oksijen molekülü ile tamamen doymuş hale gelir ve oksihemoglobin olarak isimlendirilir. Oksihemoglobin açık parlak kırmızı renktedir.

Karbonmonoksit (CO) hemoglobine O₂'den yaklaşık 230 kat daha hızlı bağlanır. CO'nun hemoglobinle birleşmesi sonucu karboksihemoglobin (COHb) oluşur. Vücuttaki oksijen miktarı azaldığında CO ile yer değiştirir. Bunun sonucunda kan dokulara yeterli oksijeni taşıyamaz.

Eritrositler büyük miktarda karbonik anhidraz enzimi içerirler. Karbonik anhidraz enzimi, karbondioksit (CO₂) ve su arasındaki tersinir tepkimeyi katalize eder, karbonik asit (H₂CO₃) oluşur. Bu tepkimenin hızlı oluşu, kandaki suyun büyük miktarda CO₂'i dokulardan akciğerlere bikarbonat iyonu (HCO₃⁻) halinde taşımalarını sağlar. HCO₃⁻ akciğerlerde CO₂'ye dönüşür ve vücudun metabolik ürünü olarak dışarı atılır. Hücre içindeki hemoglobin mükemmel bir asit-baz tamponudur. Eritrositler kanın tamponlama gücünün önemli bir kısmından sorumludur.

Sağlıklı bir erkekte ortalama eritrosit sayısı mm³ te 5.200.000 (± 300.000) iken; kadında 4.700.000 (± 300.000) kadardır.

2.1.2.2. Lökositler (Akyuvarlar)

Lökositler, beyaz kan hücreleri olarak da bilinirler. Vücudu yabancı maddelere ve enfeksiyöz hastalıklara karşı koruyan, hızlı ve güçlü savunma sağlayan immün

sistem elemanlarıdır. Kemik iliği, dalak, lenf dokusu ve timüs bezinde üretilirler. Oluştuktan sonra, kan yolu ile vücutta gereksinim duyulan bölgelere taşınırlar. Kanda 5 çeşit lökosit çeşidi bulunur [9, 10]. Bunlar;

- Polimorfonükleer nötrofiller %62,0
- Polimorfonükleer eozinofiller %2,3
- Polimorfonükleer bazofiller %0,4
- Monositler %5,3
- Lenfositler (T-hücreli, B-hücreli lenfositler) %30,0

Nötrofil, eozinofil ve bazofiller granüllü lökositlerdir. Lenfosit ve monositler agranüler lökositlerdir.

Granülositler ve monositler vücudu fagositoz ile korurlar. Lenfosit ve plazma hücrelerinin temel görevi ise immün sistemi ile ilişkilidir.

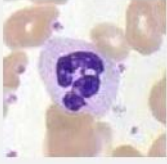

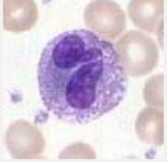
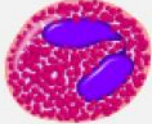

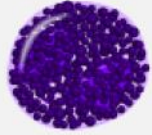
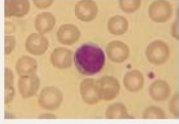

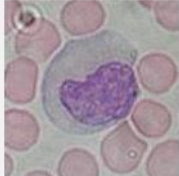

Bazofiller; alerjik reaksiyonlarda önemi olan histaminin sentezlenmesinden ve depolanmasından sorumludur. Dokuya girerek mast hücrelerine dönüşürler, histamin salımıyla zarar görmüş dokulara kan akışı sağlanmış olur.

Eozinofiller kemotoksiktir ve parazitleri öldürürler.

Nötrofiller enfeksiyon bölgesine en önce giden lökositlerdir. Enfeksiyona neden olan bakteri ve virüsleri fagosite eder. Nötrofillerin ömrü yaklaşık 12-48 saattir.

Monosit hacimce en büyük lökositlerdir, vücut savunmasında rol oynar.

Lenfositler immün cevapta rol oynar. T-lenfositler vücuda yabancı maddeleri yok ederler. B lenfositler patojenlerin yıkımı için antikor üretirler. Erişkin sağlıklı bir insanda lökosit sayısı μL kanda 7.000 kadardır. Tüm lökositlerin farklı hücre tiplerinin normal oranları yaklaşık olarak şekil 2.2' de gösterilmiştir.

Hücre Tipi	Mikroskopik Görünüm	Diagram	Erişkinlerde Görülme Yüzdesi	Çap (μm)	Yaşam Süresi
Nötrofil			%62,0	10-12	6 saat
Eozinofil			%2,3	10-12	8-12 gün
Bazofil			%0,4	12-15	Birkaç saat
Lenfosit			%30	7-15	Birkaç günden birkaç yıla değişebilir.
Monosit			%5,3	15-30	Birkaç saatten birkaç güne değişebilir.

Şekil 2.2: Lökosit tipleri

Granüositler, kemik iliğinden salındıktan sonra dolaşımında 4-8 saat, ihtiyaç duyulan dokularda 4-5 gün kalırlar. Ciddi doku enfeksiyonlarında granüositler enfekte bölgeye hızla ulaşır, işlevlerini yerine getirir ve kendi kendilerini yok ederler.

Lenfositler, timus, dalak ve lenf düğümlerinde üretilerek dolaşıma katılırlar. Birkaç saati takiben kandan diyapenez yolu ile dokulara geçtikten sonra tekrar lenf sistemine girerler ve kana geri dönerler. Bu olay devamlı olarak tekrarlanır. Tüm vücutta lenfositlerin dolaşımı vardır. Lenfositlerin ömrü, vücudun bu hücrelere gereksinimine göre haftalar, aylar ve hatta yıllarca olabilir.

2.1.2.3. Trombositler

Trombositler kemik iliği kök hücrelerinden gelişen megakaryositlerden oluşurlar. Megakaryosit parçaları sistemik dolaşıma girdiğinde trombosit adını alırlar. Hemostaz sürecinde önemli rol oynamaktadırlar.

Normal şartlarda trombositler damar endotel hücrelerine yapışmazlar. Damar endoteli herhangi bir şekilde hasar gördüğünde kollajen (bağ dokusu) açığa çıkar ve trombositler kollajene bağlanır. Bu bağlanma sonucu trombositler aktif hale gelerek içerdikleri granülleri kan dolaşımına boşaltırlar. Ve ardından hemostaz mekanizması devreye girer.

Trombositlerin ömrü 8-10 gündür [11]. Çapları 2-3 μm 'dir [12]. Erişkin insanda trombosit sayısı 1 mm^3 kanda 150.000-400.000 kadardır. Trombosit sayısı 150.000/ mm^3 'ün altına düştüğünde trombositopeni meydana gelir. Trombosit sayısının azaldığı durumlarda adezyon ve agregasyon zorlaşır. Bu durumda darbelerden sonra meydana gelen kanamalar uzun sürer. Trombosit sayısı 50.000/ mm^3 altına düşmedikçe vücut çoğunlukla bir belirti vermez. Bu değer in altında olduğu zaman darbelerden sonra hızlıca morarmalar oluşabilir. Trombosit sayısı 30.000/ mm^3 altına düştüğüne diş eti, burun kanamaları meydana gelebilir. Trombosit sayısı 10.000/ mm^3 ve altında olduğunda spontan ciltte peteşi veya ekimoz şeklinde kanamalar görülebilir.

2.2. Kanama ve Pıhtılaşma Mekanizması

2.2.1. Kanama

Kanama, damar bütünlüğünün bozulması nedeniyle kanın damar dışına çıkması olayıdır. Temelde 3 çeşit kanama vardır.

Arteriyel kanamalar: Arterden kaynaklanan, fişkirir tarzda görülen kanamalardır. Açık kırmızı renktedir.

Venöz kanamalar: Devamlı ve yavaş akıntı şeklindedir. Kan koyu kırmızı renktedir.

Kapiller kanamalar: Sızıntı şeklinde görülen kanamalardır.

Kanamanın gerçekleştiği zamana göre sınıflandırılması;

Primer kanama: Yaralanma anında veya operasyon sırasında olan kanamadır.

Reaksiyonel kanama: Primer kanamadan sonraki ilk 24 saat içinde (genellikle 4-6 saat arası) gerçekleşen kanamadır.

Sekonder kanama: Enfeksiyon sonucu ilk kanamadan 7-24 gün sonra oluşan kanamadır.

Amerikan Cerrahi Derneği ‘ İleri travma yaşam desteği’ adı altında kanamayı 4 sınıfa ayırmıştır [13].

Sınıf I kanama: Kan hacminin %15’ine kadar olan kan kaybını kapsamaktadır. Vital bulgular normal sınırlar içersindedir ve sıvı replasman tedavisi gerekmez.

Sınıf II kanama: Kan hacminin %15-30’unu kapsar. Sistolik ve diastolik kan basınçları arası fark azalmıştır. Hasta genellikle taşikardik durumdadır. Vücut bu durumu periferal vazokonstrüksiyon ile kompanse etmeye çalışır. Deri solgun ve soğuktur. Hasta davranışlarında değişiklik görülebilir. Kristaloidlerle (salin ya da laktatlı ringer solüsyonu) sıvı replasman tedavisi yapılır. Kan transfüzyonu gerekmez.

Sınıf III kanama: Sirkülasyondaki kan hacminin %30-40’ına karşılık gelir. Hastanın kan basıncı düşer, kalp atım hızı artar, periferal hipoperfüzyon (şok), ve mental durum kötüleşme görülebilir. Kristaloidler ile sıvı replasmanı ve kan transfüzyonu çoğunlukla gereklidir.

Sınıf IV kanama: Sirkülasyondaki kan hacminin %40’ından fazlasını içerir. Ölümü önlemek için agresif sıvı replasmanı ve kan transfüzyonu gerekir.

2.2.2. Hemostaz ve Pıhtılaşma Mekanizması

Hemostaz, endotel hasarının meydana gelmesi sonucu oluşan kanamayı önlemek için pıhtı oluşumunu ve damar bütünlüğünün korunmasını sağlayan fizyolojik bir mekanizmadır.

Hemostaz başlıca 3 olay ile gerçekleşmektedir.

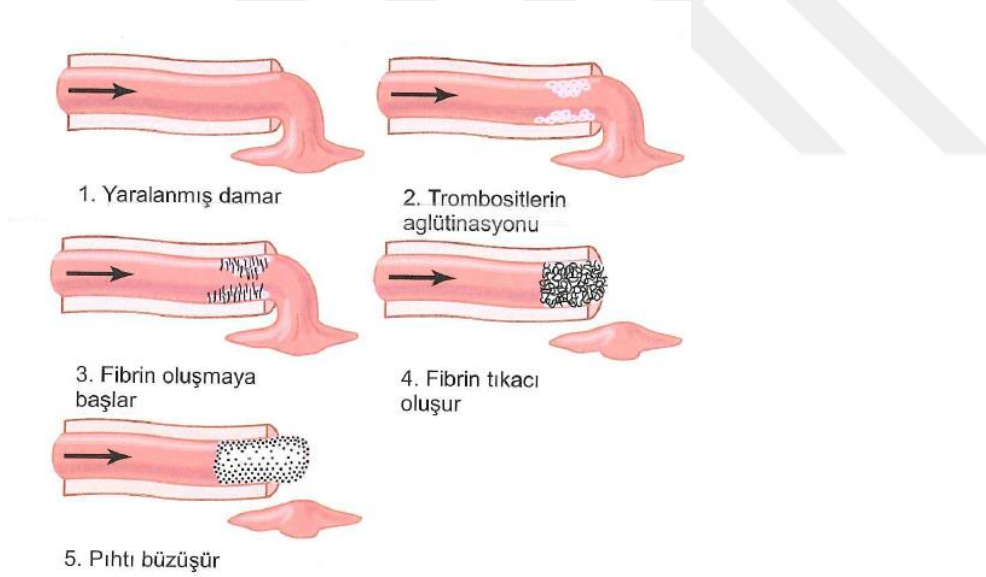
- 1- Hasarlı damarın vazokonstrüksiyonuyla kanın damar dışına akışının yavaşlatılması.
- 2- Trombositlerin hasarlı damar bölgesinde açığa çıkan kollajenlere yapışarak kanın damar dışına çıkışının önlenmesi.

- 3- Fibrinin oluşan pıhtı üzerinde sağlam bir ağ oluşturacak şekilde kümelenmesi ile kan kaybının önlenmesi.

Damar yaralanmasında acil olarak gerçekleşen bu üç olay kan akımının durmasında önemlidir. Damar endotelinde meydana gelen hasarı trombositler reseptörleri aracılığı ile fark ederler ve açığa çıkan bağ dokusuna (kollajen) yapışırlar. Bu süreç primer hemostazı oluşturmaktadır. Yaklaşık yirmi plazma proteinin katıldığı koagülasyon işlemi sekonder hemostaz olarak tanımlanır. Hemostatik işlem hasar görmüş damarın tamiri ve oluşan fibrinin çözünmesiyle tamamlanır.

Hemostaz basamakları (Şekil 2.3) [2];

- 1- Vazokonstrüktif faz (Vasküler Spazm)
- 2- Trombosit fazı (Trombosit Tıkacı Formasyonu)
- 3- Koagülasyon fazı ve pıhtı retraksiyonu



Şekil 2.3: Hemostaz basamakları

2.2.2.1. Vazokonstrüktif faz (Vasküler Spazm)

Normal şartlarda, kan damarları kesildikten ya da yırtıldıktan ve endotelial hücrelerin zarar görmesinden hemen sonra, damar duvarlarındaki düz kasların kasılması ile vazokonstrüksiyon meydana gelir ve böylece kan akımı yavaşlar. Meydana gelen kasılma ile damardan kan kaybı azalır.

Kasılma;

- 1- Yerel myojenik spazm
- 2- Hasarlanan dokular ve trombositlerden kaynaklanan yerel hümoral faktörler
- 3- Sinirsel refleksler

sonucu gerçekleşir.

Sinirsel refleksler, hasar görmüş damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı ya da diğer duyuşsal uyarılar ile başlatılır. Vazokonstriksiyonun büyük kısmı damar duvarına direkt hasar ile başlayan yerel myojenik kasılma sonucu gerçekleşir. Daha küçük damarlarda trombositlerden salınan tromboksan A₂ (txA₂), vazokonstriksiyonun büyük kısmından sorumlu vazokonstriktör bir maddedir.

Damar ne kadar çok hasarlanırsa spazmın derecesi o denli büyük olur. Bu yerel damar spazmı dakikalar ve üstelik saatlerce sürebilir. Bu süre içinde trombosit tıkaçı oluşumu ve kan pıhtılaşması gelişir. Vasküler spazm yaklaşık 30 dakika devam eder ve bu süreç hemostazın sonraki iki basamağı için yeterli bir süredir. Vasküler spazm küçük damarlarda daha etkilidir [14, 15].

2.2.2.2. Trombosit fazı (Trombosit Tıkaçı Formasyonu)

Yaralanmadan sonra 20 saniye içinde koagülasyon başlar. Yaygın inanışın aksine, deri üzerindeki kesilerde pıhtılaşma hava ya da kurutma ile değil, kan damarları içindeki kollajen ve trombositlerin yapışması ile aktive edilir. Eğer damardaki hasar büyükse çoğunlukla kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır.

Trombosit hücre zarının yüzeyinde bulunan glikoprotein tabaka normal koşullarda hasarlı olmayan endotele yapışmasını önlerken, hasarlı damar duvarlarına ve zedelenen endotel hücrelerine ve damar duvarında bulunan kollajene yapışmasını sağlar. Aynı zamanda hücre zarının yüzeyinde kan pıhtılaşma sürecinde aktif rol oynayan fosfolipitler bulunmaktadır.

Endotel hasarı ile ortaya çıkan kollajen, von Willebrand Faktör (vWF) ve trombositlerin bu bölgede toplanmasını sağlar. Endotel prostasiklin, trombomodulin ve t-PA sentezleyerek antikoagülan özellik gösterir. vWF sentezi ile trombosit adezyonunu artırır. Doku faktörü (TF) senteziyle koagülasyon kaskadının aktivasyonunu sağlarken

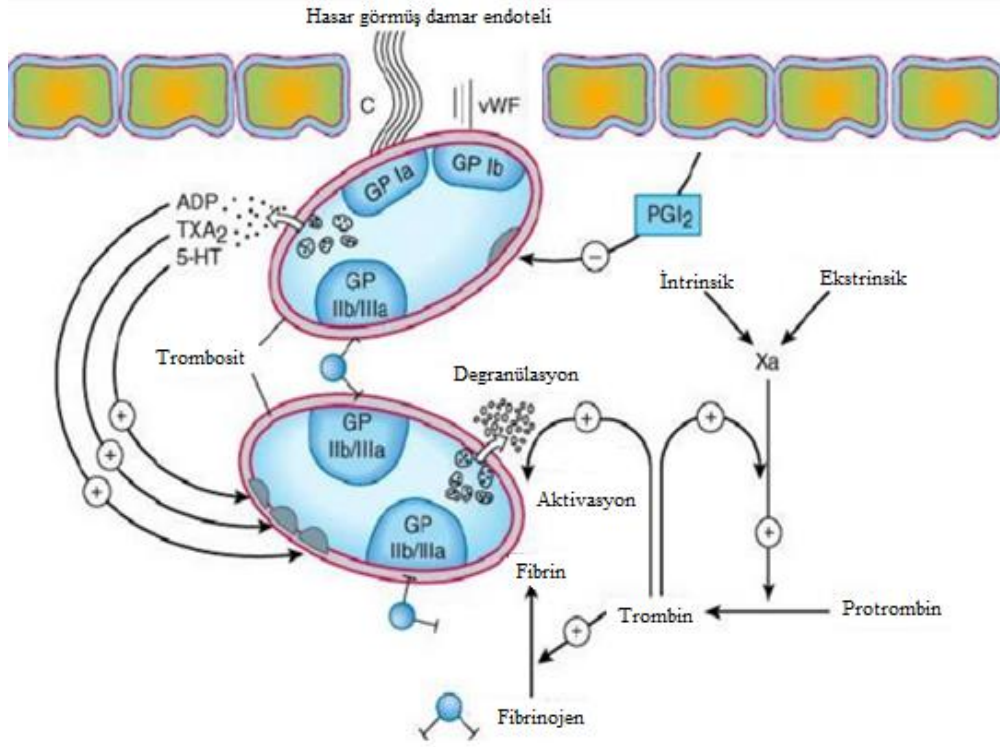
plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) senteziyle fibrinolizisin inhibisyonuna neden olur [16].

Trombositler hasar görmüş damar yüzeyine, özellikle damar yüzeyindeki kollajen liflerine temas ettikleri zaman hızla özelliklerini değiştirirler. Düzensiz şekil almaya başlayıp, yüzeylerinden yalancı ayaklar uzatırlar. Aktive trombositlerden, trombosit aktivasyonu ve hemostaz sürecinin gelişmesi için içerdikleri granüller serbestlenir. Trombositler yapışkan hale gelir. Dokulardaki kollajen ile plazmadan hasarlı doku içine sızan vWF'e tutunurlar.

Adezyonda, trombositlerin GpIb adı verilen reseptörleri primer olarak görev alır. Adezyonu takiben trombositlerin agregasyonu meydana gelir. Agregasyonda trombositlerin birbirine yapışarak kümelenmesi sırasında trombositlerin GpIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı molekül görevini üstlenir.

Trombositlerden ADP, serotonin ve txA_2 gibi sitoplazmik granüller salınır. ADP etraftaki trombositlere etkiyle onları da aktif hale getirir ve bu yeni aktive trombositler de yapışkanlıkları sayesinde başlangıçta aktiflenmiş trombositlere yapışırlar. Serotonin vazokonstrüktördür ve txA_2 trombosit agregasyonunda, vazokonstrüksiyonda ve degranülasyonda etkilidir. Böylece, hasara uğrayan damar duvarı daha fazla sayıda trombositin aktifleşmesini ve aktive trombositlerin de yeni trombositleri aktive etmesi ile gelişen bir kısır döngüyü başlatarak trombosit tıkaçının oluşumunu sağlarlar. Başlangıçta zayıf olan bu tıkaç, damar hasarı küçük ise kan kaybını önlemede başarılıdır. Pıhtılaşmanın sonraki basamaklarında, fibrin iplikleri oluşarak trombositlere bağlanır ve böylelikle sağlam ve sıkı bir tıkaç oluşur (Şekil 2.4) [17]. Bu olaylar primer hemostazı oluşturur [14].

Pıhtılaşma faktörleri inaktif bir şekilde plazmada bulunur. Trombosit tıkaçı oluşumundan sonra pıhtılaşma faktörleri fibrin ağı oluşturmak için bir takım reaksiyonlara girerek trombositlerin bir arada tutulmasını sağlarlar. Bu sekonder hemostaz olarak bilinir [14].



Şekil 2.4: Trombosit tıkaçı oluşumu

2.2.2.3. Koagülasyon Fazı (Kan Pıhtısı Oluşumu)

Trombosit tıkaçı kanamayı durdurmada yeterli değilse hemostazın 3. basamağı kan pıhtısı oluşumu başlar. Ve bu aşamada koagülasyon faktörleri bir seri kimyasal reaksiyon sonucunda fibrin proteinleri ile fibrin ağ oluşturur. Her bir koagülasyon faktörünün kendine özel fonksiyonu vardır (Tablo 2.1) [18]. Normal şartlarda pıhtılaşma damar dışında meydana gelir. Hiperkoagülasyon veya tromboz sırasında damar içinde pıhtılaşma oluşur. Pıhtılaşma mekanizması koagülasyon faktörleri adı verilen plazma proteinlerinin belli bir düzende, bir seri kimyasal etkileşimleri sonucu oluşur.

Faktör	İsim	Fonksiyon	Yarılanma ömrü (saat)
Faktör I	Fibrinojen	Fibrin öncüsü	
Faktör II	Protrombin	Serin Proteaz	90
Faktör III	Kalsiyum	Kofaktör	65
Faktör IV	Doku faktörü	Koagülasyonun başlaması	
Faktör V	Proakselerin	Protrombinaz kompleksi kofaktörü	15
Faktör VII	Prokonvertin	Koagülasyonun başlaması	5
Faktör VIII	Antihemofilik faktör	Tenaz kompleksi kofaktörü	12
Faktör IX	Christmas faktörü	Serin proteaz	24
Faktör X	Stuart-Prower faktörü	Serin Proteaz	40
Faktör XI	Plazma tromboplastini öncüsü	Koagülasyonun büyümesi	45
Faktör XII	Hageman faktörü	Temas faktörü	50
Faktör XIII	Fibrin sağlamlaştırıcı faktör	Fibrinin çapraz bağlanması	200
Prekallikrein	Fletcher faktörü	Temas faktörü	35
Yüksek moleküler ağırlıklı kininogen	Fitzgerald faktörü	Temas faktörü	150

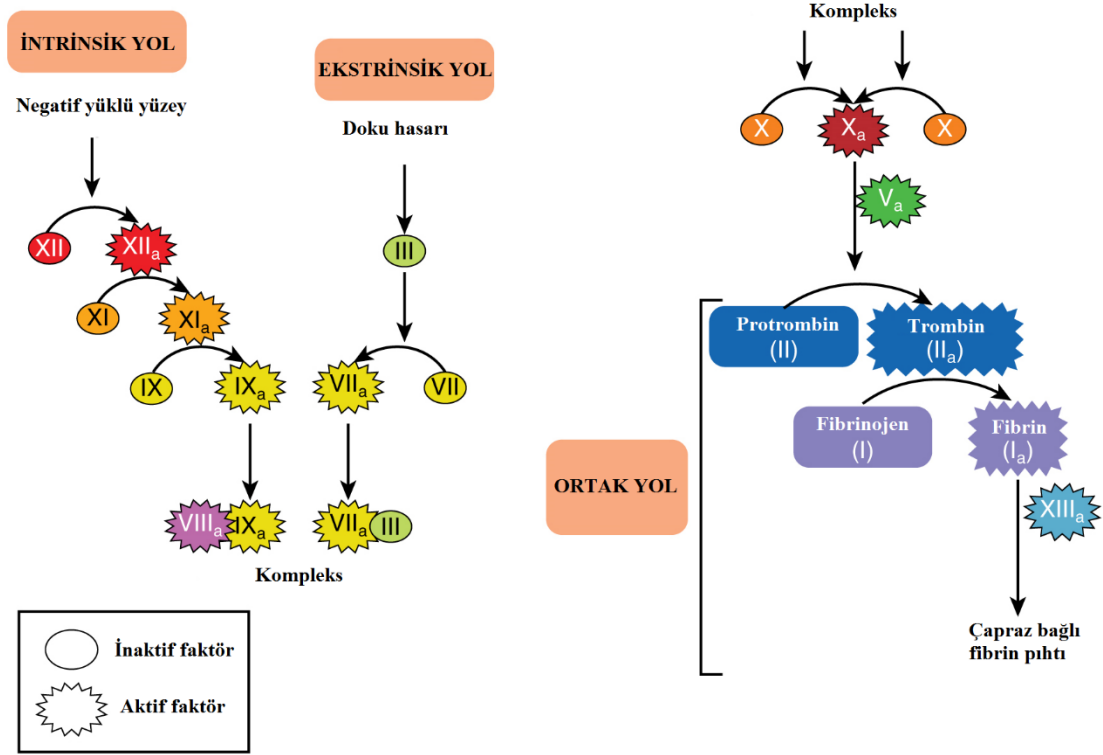
Tablo 2.1: Koagülasyon faktörleri

vWF faktör haricinde koagülasyon faktörlerinin sentez yeri karaciğerdir. vWF damar endotel hücrelerinden ve megakaryositlerden sentezlenmektedir. Karaciğerde bazı faktörlerin sentezinde K vitamini gerekmektedir. K vitaminine bağlı koagülasyon faktörleri FII, FVII, FIX ve FXa serin proteaz yapısında proteinlerdir.

Doğal antikoagülanlardan olan protein C (PC) ve protein S (PS) sentezleri de K vitaminine bağlı karboksilasyon işlemini tabi tutulurlar. Kan pıhtılaşması, trombin oluşumu sonrası fibrinojeni parçalayarak fibrin monomerlerine ve son olarak pıhtıya çevirmesi şeklinde özetlenebilir [19, 20].

Normal şartlarda kanda trombin, proenzim şeklinde Protrombin (FII) olarak bulunur. Protrombinin trombine dönüşümünde öncelikle Faktör X'un aktive edilmesi gerekir (FXa). Önceleri FX'un, ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere birbirlerinden bağımsız iki ayrı yolla aktive edildiği kabul edilirdi. Günümüzde koagülasyon mekanizmasının, damar bütünlüğü bozulunca kanla temas eden transmembran bir protein olan doku faktörünün (FIV), FVII'yi aktive etmesiyle başladığı (ekstrinsik yol) kabul edilmektedir [21].

Ekstrinsik yolda, tüm dokularda bulunan, damar duvarı veya hücre hasarı sonucu ortaya çıkan TF, Faktör VII ile birleşerek Faktör X'u aktive eder (Şekil 2.5). Ekstrinsik yol protrombin zamanı (PT) ile kontrol edilir. Bu yolda TF, FVII ile ortak yoldan FX, FV, FII (protrombin) ve FI (fibrinojen) yer alır.



Şekil 2.5: Koagülasyon kaskadı, intrinsik ve ekstrinsik yollar

*Doku faktörünün serbestlenmesi: Hasara uğrayan dokudan TF ya da doku tromboplastini denilen çeşitli faktörlerin oluşturduğu bir bileşim serbestlenir. Bu bileşim başlıca fosfolipitler ve önemli bir proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur.

*Faktör X'un aktifleşmesi (FVII ve doku faktörünün rolü): Doku faktörünün lipoprotein kompleksi pıhtılaşma faktörü VII ile kompleks oluşturur. Bu kompleks kalsiyum iyonlarının varlığında FX üzerine enzimatik etki gösterir. Böylece hem faktör X'u hem de intrinsik yoldaki FIX'u aktive etmiş olur. Sonuç olarak FXa ve FIXa oluşur [20, 22].

*Faktör Xa'nın protrombin aktivatörü oluşturma etkisi- Faktör V'in rolü: FXa hemen doku faktörünün fosfolipitleriyle veya trombositlerden serbestlenen fosfolipitlerle beraber Faktör V ile birleşir ve protrombin aktivatörü denilen kompleksi

oluşturur. Birkaç saniye içinde, kalsiyum iyonlarının ortamda bulunmasıyla oluşan bu kompleks protrombini trombine parçalar. Başlangıçta, protrombin aktivatörü kompleksi içindeki FV aktif değildir; ancak pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu başladığında, trombin proteolitik etkisi ile FV aktifleşir. Bu daha sonra protrombin aktifleşmesini güçlü bir şekilde hızlandırır. Böylece, son protrombin aktivatör kompleksinde, FXa protrombini trombine dönüştüren gerçek bir proteaz görevi yapar. FVa bu proteaz aktivitesini büyük ölçüde güçlendirir ve trombosit fosfolipitleri ise olayı daha da hızlandırırlar. İşlem bir kez başladıktan sonra, trombin FV üzerinden, pozitif feedback etkisi ile tüm olayı hızlandırır.

İntrinsik yol ise, damar hasarı sonucu ortaya çıkan kollajen lifleri gibi negatif yüklü yabancı yüzeylerle temas sonucu bazı faktörlerin aktivasyonu ile başlayan yoldur (Şekil 2.6). Faktör XII damar yüzeyinde ortaya çıkan prekallikrein (PK) ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojene (HMWK) bağlanarak aktive olur ve sırayla Faktör XI, Faktör IX ve Faktör X'ü aktive eder. İntrinsik yol parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile kontrol edilir. İntrinsik sistemde ekstrinsik sistem gibi kalsiyuma ihtiyaç duyulmaz.

Kanın hasarlı damar duvarındaki kollajen ile teması sonucu Faktör XII'yi aktif hale gelir ve trombositlerden fosfolipitler serbestlenir. Faktör XII kollajenle ya da cam gibi ıslanabilir bir yüzey ile temas ettiği zaman molekülde şekil değişikliği meydana gelir ve ‘‘aktif Faktör XII (FXIIa)’’ denilen proteolitik bir enzim oluşur. FXIIa trombositlerde travmaya neden olarak daha sonra pıhtılaşma reaksiyonlarında rol oynayacak Faktör III denilen lipoprotein içeren trombosit fosfolipitlerinin serbetlenmesini sağlar.

*Faktör XI'in aktivasyonu: FXIIa Faktör XI'i enzimatik olarak aktive eder. Bu intrinsik yolun ikinci basamağıdır. Bu reaksiyon için HMWK'ye ihtiyaç vardır ve prekallikrein ile hızlandırılır.

*Faktör IX'un aktif Faktör XI tarafından aktivasyonu: Aktif Faktör XI daha sonra enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder.

*Faktör X'un aktivasyonu-Faktör VIII'in rolü: Aktif Faktör XI, Faktör VIII, trombosit fosfolipitleri ve travmatize trombositlerden salınan F III ile birlikte etki göstererek Faktör X'u aktive eder. Faktör VIII ya da trombositlerin eksikliğinde bu aşama yetersiz olacaktır. Faktör VIII klasik hemofili hastalarında eksik faktördür. Bu

sebeple antihemofilik faktör olarak da isimlendirilir. Trombositler ise trombositopeni durumunda eksik olan pıhtılaşma faktörüdür.

Protrombin aktivatörü oluşumunda aktif Faktör X'un etkisi-Faktör V'in rolü: İntrensek yolun bu basamağı ekstrinsik yolun son aşamasının aynısıdır. Yani, aktif Faktör X, Faktör V ve trombosit ya da doku fosfolipitleriyle birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini meydana getirir. Bunu takiben, protrombin aktivatörü ile saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanması ile pıhtılaşma işleminin son basamakları harekete geçmiş olur.

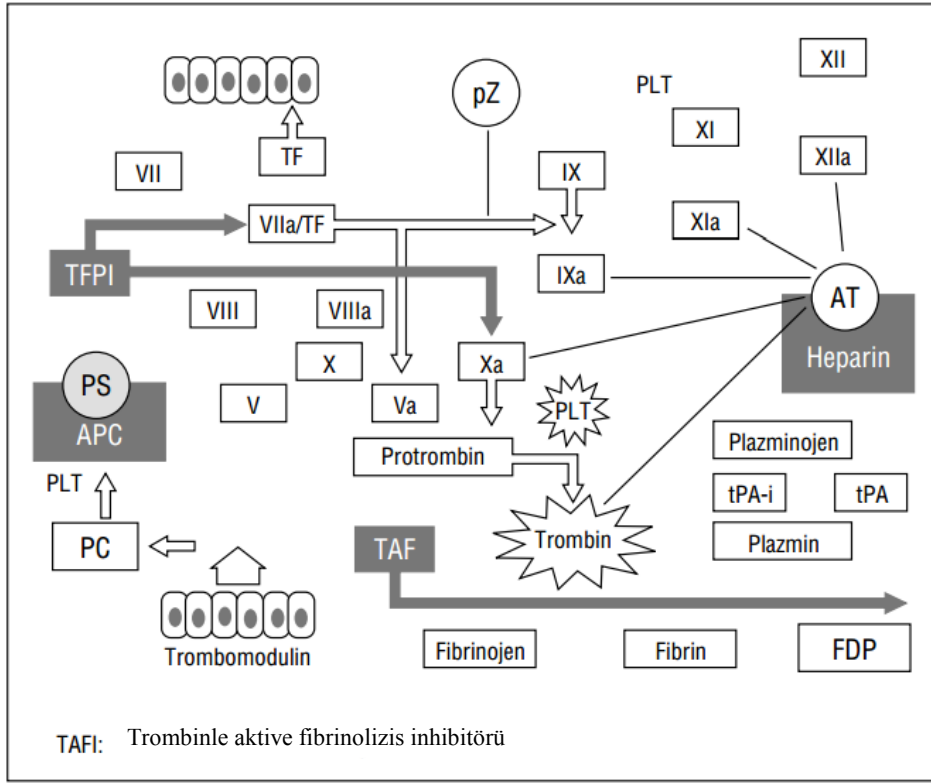
Proteolitik yapıda bir enzim olan trombin fibrinojenden fibrin monomerlerini oluşturur. Her bir fibrin monomeri diğer fibrin molekülleri ile kendiliğinden polimerize olma yeteneğine sahiptir. Böylece fibrin monomerleri saniyeler içinde uzun fibrin iplikçiklerine polimerize olarak pıhtı retikulumunu oluştururlar. Polimerizasyonun başında fibrin molekülleri zayıf nonkovalent hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur. Yeni oluşan iplikçikler diğerleri ile çapraz bağ yapmazlar. Bu nedenle oluşan pıhtı güçsüzdür ve kolayca çözülebilir. Bu durum normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ancak pıhtı içindeki trombositlerden de salınan fibrin stabilize edici faktör ile güçlü hale getirilir. Bu faktör trombin ile aktive edilir ve fibrin lifleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurarak fibrin ağın üç boyutlu yapısını güçlendirir (Şekil 2.5).

2.2.3. Koagülasyonun Sınırlandırılması

Hemostaz mekanizması yalnızca hasar bölgesinde aktiftir. Bu durum tamir sürecinin tamamlanması ile zarar gören vasküler yapının dolaşıma açılması, koagülasyonu aktive eden her yolun aynı düzeyde bir inhibitör sistemle kontrol altında tutulması ile gerçekleşmektedir (Şekil 2.6) [23] .

Koagülasyonun sınırlandırılması sürecinde trombin üretimini engelleyen, vasküler endotel sistemle ilişkili 3 doğal inhibitör sistem vardır [24]. Bunlar;

- 1- Doku faktörü yolu inhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor- TFPI)
- 2- Antitrombin (AT)
- 3- Protein C (PC) ve Protein S (PS) sistemi'dir.



Şekil 2.6: Koagülasyonu sınırlayan mekanizmalar

2.2.3.1. Doku faktörü yolu inhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor- TFPI)

TFPI, ekstrinsik yolun, TF-FVIIa kompleksinin majör inhibitörüdür [24, 25]. TFPI endotel hücrelerinde sentez edilir. Az miktarda olsa da makrofaj ve monositlerin TFPI içerdiği bilinmektedir. Yapısında 3 adet Kunitz tipi inhibitör parça bulunur. Bu parçalardan biri TF-FVIIa ile, diğer parçası ise FXa ile birleşir. TFPI-FXa kompleksi Ca^{+2} ile birlikte TF-FVIIa kompleksine bağlanır ve bu yapıyı inaktif hale getirir. IV yolla verilen heparinin TPI düzeyini 2-4 kat artırdığı bilinmektedir.

2.2.3.2. Antitrombin (AT)

Karaciğerde sentez edilen bir serin proteaz inhibitörüdür. Sadece trombini değil, serbest dolaşan enzimleri de inhibe eder. Böylece koagülasyon sürecinin vasküler hasarın olduğu bölgede sınırlı kalması sağlanmış olur. FXa inhibisyonu, heparin tedavisi sürecinde önemlidir. In vivo şartlarda, heparin benzeri moleküller (örneğin heparin sülfat) AT üzerinden pıhtı oluşumunu engeller. AT'nin konjenital veya kazanılmış eksikliklerinde, klinikte venöz tromboza eğilim vardır.

2.2.3.3. Protein C ve Protein S (PC, PS)

Protein C ve Protein S, K vitaminine bağılı olarak karaciğerde sentez edilirler. PC kanda inaktif şekilde dolaşır. Trombinin, endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin (TM) reseptörüne bağlanarak aktif hale gelir. TM, proteoglikan yapısında glikozile bir transmembran proteindir. Endotel hücrelerinde lokalize trombin reseptörüdür. Endotel hücre yüzeyindeki TM trombine bağlanır, trombinde konformasyonel değişiklik olur [26]. Trombin-PC etkileşimi sonucu PC aktif hale gelir. PC'nin esas olarak etkisi kofaktörü PS ile birlikte FVa ve FVIIIa'nın proteolitik yıkımı gerçekleştirmesidir.

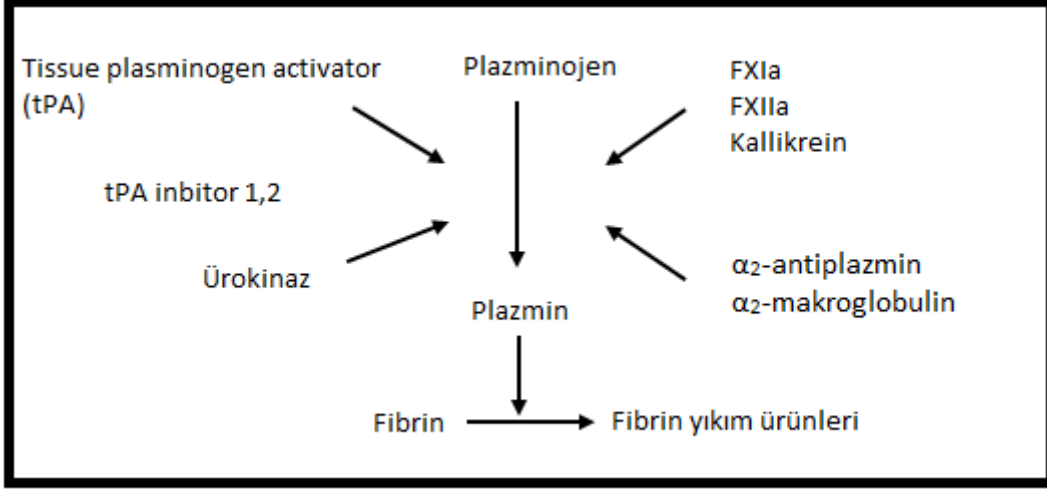
2.2.4. Fibrinoliz

Fibrinoliz, koagülasyon sürecinde oluşan fibrin pıhtısının parçalanması anlamına gelmektedir [27]. Bu olay, plazminin fibrini spesifik lizin ve arjinin residülerinden ayırması ve fibrin yıkım ürünlerinin oluşması ile gerçekleşir. Olay sonucunda açığa çıkan fibrin yıkım ürünleri ya proteaz gibi bazı enzimlerle parçalanarak ya da karaciğer ve böbrek tarafından alınarak vücuttan uzaklaştırılırlar.

Plazmin karaciğerde sentez edilir. Plazminojen denilen öncül molekülden oluşur. Plazminojen fibrini parçalayamaz ancak fibrine karşı yüksek afinitesi vardır ve pıhtı oluştuğunda hemen ortamda yerini alır. Plazminojen, üzerindeki kringle aracılığı ile fibrinojenin lizin ve arjinin residülerine bağlanır. Plazminojeni, plazmine dönüştüren iki önemli enzim tPA ve ürokinazdır [28]. Bunların ana görevleri fibrinolizi başlatmaktır. Her ne kadar tPA, endotel zedelenmesi oluştuğunda yavaşça kana karışsa da, fibrin(ojen) yıkımının başlaması birkaç günü alır. Bunun sebebi, plazminojen başlangıçta pıhtı içerisinde sıkışık kalır ve yavaş bir şekilde aktive olur. Ürokinaz ve tPA, PAI-1 ve plazminojen aktivatör-2 (PAI-2) tarafından kontrol ve inhibe edilirler. Plazminojen, tPA ve/veya ürokinaz tarafından plazmine dönüştürüldüğünde edinsel bir serin proteaz olarak çalışmaya başlar. Böylece fibrin(ojen) molekülünün C-terminalinden lizin ve arjinin residülerini ayırır ve sonuçta molekül solubl hale dönüşür [29].

Plazmini inaktive eden diğer iki molekül ise; alfa 2-antiplazmin ve alfa 2-makroglobulindir. Ayrıca plazmin aktivitesi trombin ile aktiflenen fibrinolitik inhibitör (TAFI) tarafından da azaltılmaktadır. Bu molekül fibrini tPA'nın oluşturduğu

plazminojene daha da dirençli bir hale getirmektedir. Fibrinolitik mekanizma Şekil 2.7’ de özetlenmiştir.



Şekil 2.7: Fibrinolitik mekanizma

2.3. Hemostatik Ajanlar

Genellikle vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesiler, oral kavite cerrahi operasyonları sonrası ya da spontan oluşan hemorajilerin durdurulmasında kullanılan tıbbi ilaçlara verilen isimdir. Hemostatik ilaçlar intraoperatif ve postoperatif hemoraji komplikasyonlarında hemostazı sağlamak amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

2.3.1. Topikal Hemostatik Ajanlar

Kapiller ya da ufak damarların zedelenmesi sonucu oluşan hemorajilerde organ ve dokuların yüzeyine lokal olarak uygulanan maddelerdir.

2.3.1.1. Oksidize Selüloz

Surgicel (ETHICON®), oksidize selüloz polimerden elde edilen kan pıhtısı oluşumunu uyaran hemostatik bir ajandır. Pıhtılaşmayı hızlandırma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak normal fizyolojik pıhtılaşma mekanizmasına etkisinden çok fiziksel etkisinin olduğu düşünülmektedir.

1947 yılından beri cerrahi sonrası kanamaların önlenmesinde kullanılmaktadır. Surgicel oral ve maksillofasiyal cerrahide inferior alveolar arterden ve kemik içi

arterlerden gelen kanamaların kontrolünde kullanılmaktadır. Mandibular kanalda ekspoze inferior alveolar sinir üzerine yerleştirilirse nörotoksik etkiler görülebilir.

2.3.1.2. Jelatin Süngeri

Jelatin yapısında, beyazımsı renkte, pöröz, steril ve suda çözünmeyen hemostatik bir ajandır. Trombin, antibiyotik veya steril tuzlu su solüsyonu ile ıslatıldıktan sonra kanama olan bölgeye uygulanır. Çok fazla miktarda uygulanmadığında, az miktarda doku reaksiyonu ile tamamen absorbe edilir. Absorbsiyon çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; kullanım miktarı, kan ya da diğer sıvılarda saturasyon derecesi ve kullanıldığı bölgedir.

Yumuşak dokulara yerleştirildiğinde skar dokusu oluşturmada 4-6 haftada tamamen absorbe edilir [30-34]. Nasal, rektal ya da vajinal bölgelerdeki kanamaya uygulandığında 2-5 gün içinde sıvılaşır. Jenkins ve ark. pıhtılaşma etkisinin trombositlerden tromboplastin salınımına neden olmasından kaynaklanabileceği teorisini yürütmüşlerdir. Tromboplastin protrombin ve kalsiyum ile etkileşime girerek trombin oluşturur ve bu olaylar dizisi pıhtılaşma reaksiyonunu başlatır. Yazarlar jelatin sünger içindeki trombinin fizyolojik formasyonu, kanda fibrinojen üzerindeki etkisi ile pıhtı oluşumunda yeterli olduğunu savunmuşlardır [31].

2.3.1.3. Kemik Mumı (Bone wax)

Bone wax, cerrahi prosedürler sırasında kemik yüzeylerinden gelen kanamanın mekanik kontrolüne yardımcı, mum ile kaplı, kolayca şekillendirilebilen bir maddedir. Genel olarak balmumu ve parafin ya da vazelin gibi yumuşatıcı ajanların steril karışımıdır. Kemikte kanama bölgelerine sürülür. Vasküler kanallar yapılan basınç ile tıkanır ve tampon etkisi ile hemostaz sağlanmış olur. Steril çubuklar halinde bulunur ve uygulanmadan önce yumuşatılması gerekebilir. Absorbe edilemeyen bir materyal olduğundan yabancı cisim reaksiyonu gelişmesine ve yara iyileşmesi gecikmesine neden olabilir [35].

2.3.1.4. Kitosan (Celox)

Kitin selülozdan sonra dünyada en fazla bulunan doğal bir polimerdir. Kitosan kitinin deasetilasyonu ile elde edilen biyouyumlu, antibakteriyel, toksik olmayan,

antifungal ve hemostatik özellikleri vücut pıhtılaşma mekanizmasından tamamen bağımsız bir ajandır [36].

Kitosan trombosit, eritrosit ve kan proteinlerini yoğunlaştırarak yüzeyde jel şeklinde bir matriks oluşturur. Yoğunlaşmış jel formundaki matriks daha fazla kan kaybını engelleyen bir bariyer oluşturur. Böylece antikoagülan (heparin sodyum, warfarin sodyum, coumadin, aspirin vs) varlığında bile hemostazı sağlar. Kitosanın (Celox™) katyonik moleküler yapısı negatif yüklü eritrosit hücreleri ile çapraz bağ kurar.

Hidrofilik özelliği sebebiyle oluşan pıhtılaşma faktörlerinin yoğunluğu, çapraz bağlı eritrositlerin ve aktive olmuş trombositlerin konsantrasyonu koagülasyonu güçlü kılar. Hemostaz sağlandıktan sonra, steril su ya da serum fizyolojik kullanılarak Celox™ un yaradan temizlenmesi tavsiye edilir.

2.3.2. Desmopressin (DDAVP)

Vazopressin antidiüretik hormonunun sentetik analogudur. Ticari adı DDAVP'tır. Nazal, intravenöz, oral ya da sublingual tablet olarak uygulanabilir. Endotelden weibel-palad cisimciklerinden salınan, trombositlerin subendotel bazal membrana adezyonunu sağlayan vWF salınımını stimüle eder ve hastanın başlangıç düzeyine göre dolaşan faktör VIII ve vWF protein aktivitesini 2 veya 3 kez artırır.

Ayrıca orta şiddetli hemofili A, trombositopeni, von Willebrand hastalığı gibi koagülasyon bozukluğu bulunan hastalarda vWF salınımını kolaylaştırmada kullanılabilir. Ancak hemofili B ve şiddetli hemofili A tedavisinde etkili değildir. Hafif veya orta şiddetli hemofili A ve von Willebrand hastalığında 0.3 mg/kg, 15-30 dk.'da yavaş IV verilir [37].

IV formun maksimum etkisi 30-60 dakikada görülürken intranazal formun maksimum etkisi uygulamadan 60 - 90 dakika sonra görülmektedir [38, 39]. Bu şekilde DDAVP diş ve küçük cerrahi girişimler öncesinde akut spontan veya travmatik kanama olaylarında faktör VIII konsantrelerine gereksinimi önlemek veya azaltmak için kullanılabilir.

DDAVP 12-24 saatte bir verilebilir; ancak faktör VIII/vWF'nin depolarda boşalması nedeniyle sıklıkla taşiflaksi gelişir. DDAVP kullanımının sıkça görülen yan etkileri arasında deride kızarma, hipertansiyon ve serbest su tutulması vardır. Bu nedenle bu bireylerde serbest su sıvı alımı kısıtlanmalı ve serum sodyum düzeyleri izlenmelidir. Yaşlılarda ayrıca angina pectoris, inme ve koroner arter trombozu oluşması riski de vardır; DDAVP bu grupta dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır [40].

2.3.3. Rekombinant Aktive Faktör

Hemofili tip A ve B hastalarında FVIII ve FIX eksikliği nedeni ile cerrahi işlemlerden önce kanamayı kontrol etmek için profilaktik olarak faktör replasman tedavisi yapılır. Ancak bazı durumlarda verilen FVIII ve FIX'a karşı alloantikör gelişebilir. Rekombinant aktive faktör VIIa (rFVIIa) replasman tedavisi sonrasında FVIII ve FIX'a alloantikör geliştiren hemofili A ve B hastalarında spontan ve/veya cerrahi nedene bağlı başlayan hemorajileri tedavi etmek için üretilmiştir [41-43].

rFVIIa deneysel olarak, akut kontrole alınamayan şiddetli kanamalara neden olan durumlarda ve bilinen pıhtılaşma bozukluğu olmayan hastalarda şiddetli hemoraji durumlarında genel hemostatik ajan olarak kullanılmaktadır [44, 45].

Yapılan çalışmalarda travma hastalarında rFVIIa kullanımının şiddetli kanamayı ve buna bağlı kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir [46-50]. Ayrıca rFVIIa'nın edinsel hemofili, konjenital FVII eksikliğine bağlı kanamalarda [51, 52] ve Glanzman trombastenisinde kullanımı onaylanmıştır [53, 54].

2.3.4. Protamin

Argininden zengin, bazik yapıda nüklear bir polipeptiddir. Kardiyak, vasküler cerrahilerde ve girişimsel radyolojik prosedürlerde heparinin antikoagülatif etkisini nötralize etmek için kullanılır. Protamin sülfat yüksek dozda heparinin antidotudur [55]. Pulmoner arter basıncı artırması, periferik kan basıncını, miyokardiyal oksijen tüketimini, kardiyak outputu ve atış hızını azaltması gibi yan etkileri vardır [56]. Trombosit ve proteazları inhibe ederek koagülopatiyi daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle gereğinden fazla protamin verilmesinden kaçınılmalıdır [40].

2.3.5. Antifibrinolitikler

2.3.5.1. Aprotinin

Aprotinin (AP) sığır akciğer dokusundan elde edilen, monomer globüler bir polipeptittir. Moleküler ağırlığı 6512 daltondur ve 16 farklı aminoasit içermektedir. AP serin proteazların kompetitif inhibitörüdür. Yaklaşık 125,000 IU/mL konsantrasyonunda tripsin, kemotripsin, plazmin üzerinde ve 300,000 IU/mL'de kallikrein üzerinde inhibitör etki yapar [57]. Kallikrein üzerinde etkisi faktör XIIa oluşumunu inhibisyonuna neden olur. Sonuç olarak, koagülasyon intrinsik yolu ve fibrinoliz inhibe edilir. Plazmin üzerindeki etkisi fibrinolizi yavaşlatmaktadır [58].

Trasyolol (Bayer®) ticari ismi ile kardiyak ve karaciğer cerrahileri gibi kompleks cerrahilerde kanamayı azaltmak için enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. AP'nin kullanım amacı cerrahi sırasında kan transfüzyon ihtiyacını ve aynı zamanda belirgin kan kaybı nedenli hipotansiyon nedenli organ hasarını azaltmaktır. Bu ilaç yapılan çalışmalar ve takipler sonrası 2007 yılında komplikasyon ve ölüm riskini artırdığından dünya genelinde piyasadan kaldırılmıştır [59].

Trasyolol satışı çok sınırlı çalışmalar dışında 2008 Mayıs ayında durdurulmuştur. 2012 Şubat ayında Avrupa İlaç Birliği bilimsel komitesi AP'ye ilişkin görüşleri tersine çevirmiş ve tekrar kullanıma sunulmuştur.

Trombozis, muhtemelen fibrinolitik sistemin fazla inhibisyonu sonucu yüksek oranda oluşur. Ancak bununla ilgili 2006 yılına kadar sınırlı bulgular mevcuttu [57, 60-64]. Benzer şekilde, renal fonksiyonların biyokimyasal ölçümlerinin zaman zaman bozulduğu bilinirdi ancak bu sonuçla ilgili kanıtlar bulunmamaktaydı [57].

2006 yılında kardiyak cerrahi hastalarında yapılan çalışmada akut renal yetmezlik, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği, felç ve ensefalopati riskleri rapor edilmiştir. Çalışmadaki araştırmacılar bu risklerin görülmediği traneksamik asit gibi daha eski antifibrinolitik ajanları önermişlerdir [65]. Aynı araştırma grubu verileri 2007 yılında güncellemiş ve benzer sonuçları ispatlamışlardır [66].

2006 Ekim ayında, 30.000 hastanın AP ve diğer antifibrinolitikleri kullandığı 67.000 hasta üzerinde yapılmış retrospektif çalışmayı açığa vurmadığı için Bayer şirketi

FDA tarafından hatalı bulunmuştur. Bu çalışmada AP'nin yüksek risk içerdiği kararına varılmıştır. FDA çalışma içinde bulunan bir araştırmacı tarafından uyarılmıştır [67].

2007 Ekim ayında FDA AP'yi diğer antifibrinolitik ilaçlarla karşılaştırdıklarında (epsilon amino kaproik asit ve traneksamik asit) ölüm riskini artırabileceğini bildirmişler ve ciddi böbrek, kardiyovasküler toksisiteye sahip olduğu konusunda uyarılmışlardır [68].

Üretim firması, Bayer, yaptıkları ek çalışmalarda ölüm, ciddi böbrek hasarı, konjestif kalp yetmezliği ve felç gelişim riskini artırdığını göstermişlerdir. FDA klinisyenleri kan kaybını önleme yararının potansiyel risk oluşumundan daha önemli olduğu durumlar dışında bu ilacı kullanmalarını sınırlamıştır [69].

2007 Kasım ayında Bayer, Kanada'da yapılan çalışmalarda kalp cerrahisi sırasında kanamayı önlemek için AP kullanıldığında ölüm riskini artırdığını ve piyasadan çektiklerini duyurmuşlardır [70].

2.3.5.2. Aminokaproik Asit

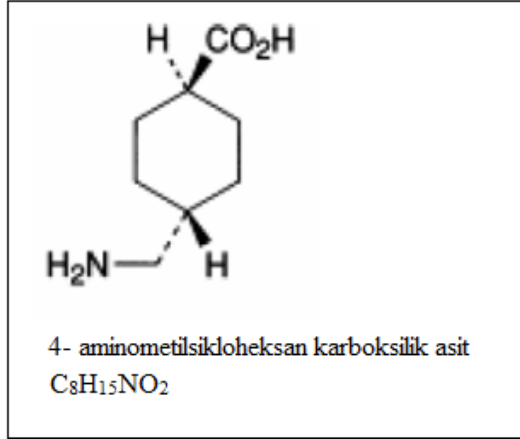
Aminokaproik asit (ϵ -aminokaproik asit,EACA) lizin aminoasiti analogu ve türevidir. Plazminojenin fibrinojene bağlanma yeri olan lizin bölgesini yarışmalı bir şekilde inhibe eder. Böylece plazminojenin plazmine dönüşmesi bloke edilmiş olur.

Aminokaproik asit;

- Dissemine intervasküler koagülasyonun eşlik etmediği aşırı fibrinolyze bağlı kanamalarda,
- idrarda fazla konsantre olduğu için hematüri durumunda,
- mesane, prostat ve üretradaki cerrahi girişimlerden sonra oluşan kapiller kanamalarda,
- subaraknoid kanamalar ve intrakraniyal anevrizmaların yırtılmasına bağlı kanamalarda,
- streptokinaz, ürokinaz ve benzeri trombolitik ilaçların aşırı dozda verilmesi sonucu ortaya çıkan kanamalara karşı antidot olarak
- Hemofili hastalarında diş çekiminden önce ya da sonra uygulandığında kanamayı durdurmak için kullanılabilir.

2.3.5.3. Traneksamik Asit

Lizin aminoasitinin iki sentetik türevi olan traneksamik asit (4-aminometilsikloheksan karboksilik asit) (Şekil 2.8) ve ϵ -aminokaproik asit (EACA; 6-aminoheksanoik asit) insanlarda antifibrinolitik aktiviteye sahiptir. Traneksamik asitin (TXA) antifibrinolitik etkisi 1964'te bulunmuştur [71].



Şekil 2.8: Traneksamik asitin kimyasal yapısı

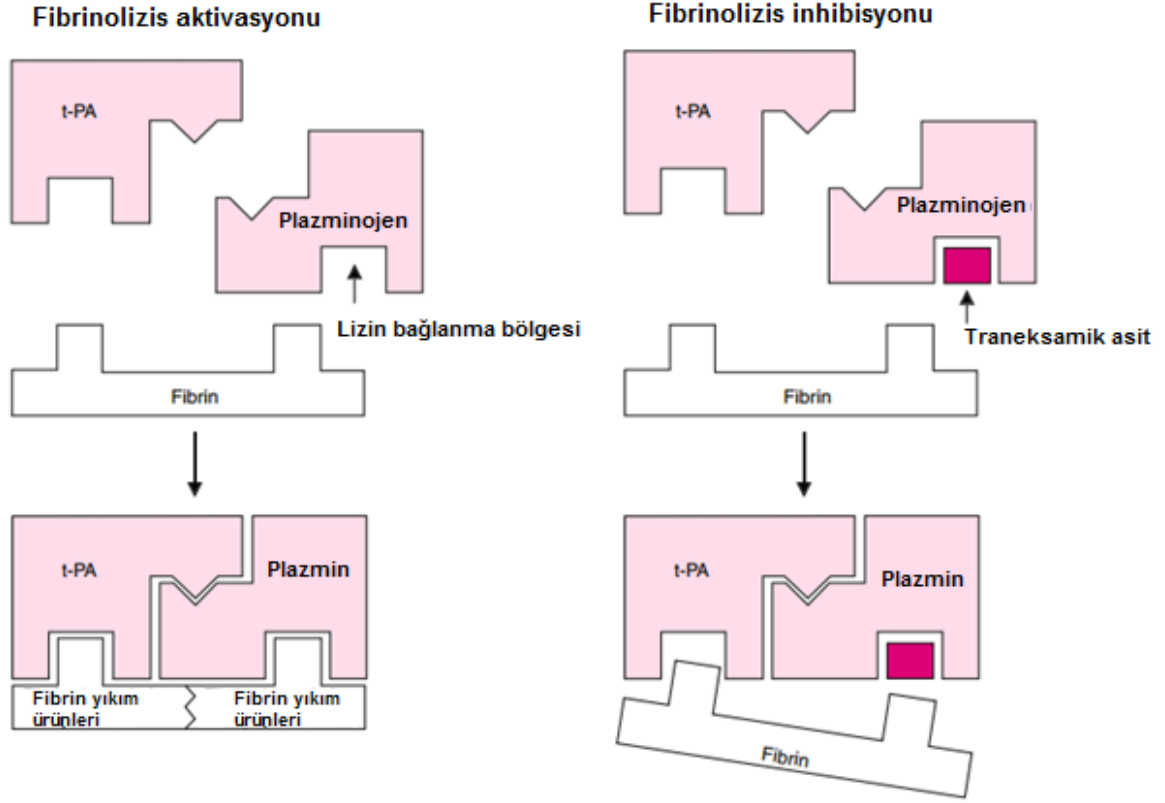
TXA renksiz, kokusuz, beyaz kristalize bir tozudur. Su ve soğuk asetik asit içinde serbestçe çözünür (solubl) iken; metanol, etanol, aseton, dietil eter ve benzen içerisinde çözünmez (insolubl) haldedir. Molekül ağırlığı 157.2 g, pKa değeri 4.3 ve 10.6'dır.

2.3.5.3.1. Farmakodinamik özellikleri

TXA, lizin aminoasitinin sentetik bir türevi olup, plazminojen üzerinde lizin bağlanma bölgesinin reversible blokajı ile antifibrinolitik etkisini gösterir. Plazminojen aktivasyonunun kompetitif, yüksek dozlarda da plazminin non-kompetitif bir inhibitörüdür. Lizin bağlanma bölgesine sadece antifibrinolitik aminoasit türevleri değil α_2 -antiplazmin ve fibrin de bağlanmaktadır [72].

Bu bağlanma bölgelerinden biri TXA'ya yüksek afinite [ayırışma sabiti (K_d)= 1.1 μ mol/L] gösterirken diğer bölgeler daha düşük afinite (K_d = 750 μ mol/L) göstermektedir. TXA, öncelikle plazminojenin yüksek afiniteli lizin bağlanma bölgesine bağlanma yoluyla fibrin monomerlerinin lizin rezidüleri ile plazminin ağır zinciri ve

plazminojen arasındaki etkileşimi tamamen bloke eder, plazminojenin fibrin yüzeyine erişimi önlenir ve böylece fibrinolizis engellenmiş olur [73-76] (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi

Plazminin oluşmasına rağmen fibrinojen ya da fibrine bağlanması mümkün olmadığı için bu süreç fibrinolizisi geciktirir. Aksine, plazmine bağlanma bölgesi TXA ile bloke edildiğinde α_2 antiplazmin ile inaktivasyon devam edemez.

İn vivo şartlarda fibrinolitik test sistemlerinde TXA ve EACA bağlanma potansiyelleri karşılaştırıldığında, TXA'nın EACA'dan 6 ila 10 kat daha potent olduğu gösterilmiştir [71, 77-80]. TXA enterokinaz ile tripsinojen aktivasyonunun kompetitif, 4 kat yüksek dozda verildiğinde ise tripsinin proteolitik aktivitesinin non-kompetitif inhibitörüdür [81]. Bu ilaç ayrıca trombini de zayıf bir şekilde inhibe etmektedir [77].

Plazminojen/plazmin ve fibrin gibi diğer makromoleküller arasındaki nonkovalent bağlanmaya, her biri lizin analogu için tek bağlanma alanına sahip üçlü disülfid bağlı kringle 5 serisi adı verilen plazminojen alanları aracılık eder [82, 83]. Son çalışmalar TXA ve EACA nin kringle 5 ile etkileşim halinde olduğunu belirtmektedir

[84]. TXA'nın farmakodinamik etkisi kullanıldığı endikasyona göre değişir. Tablo 2.2'de kardiyopulmoner bypass (KPB) cerrahisi, total diz artroplastisi ve ortotopik karaciğer nakli geçiren, menorajik kadın hastalarda TXA etkisi özetlenmiştir.

Bu çalışmalarda TXA'nın fibrinolizis supresyonu üzerindeki etkisi D-Dimer seviyelerindeki düşüş ile ortaya konmuştur. TXA'nın normal şartlarda 10mg/mL üzerindeki konsantrasyonlarında tam kan koagülasyon parametreleri (trombosit sayısı, a-pTT, PT) üzerinde etkisi yoktur. Yapılan bu çalışmaların TXA mekanizmasını ortaya koyması beklenmektedir. Brown ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada gelişmiş trombosit fonksiyonu tromboelastogram sonuçlarında belirtilmiştir [85]. Ancak bu parametrelerde TXA'nın önemli bir etkisinin gösterilmediği çalışmalar ile çelişmektedir [86]. Eş zamanlı heparin uygulaması TXA'nın antifibrinolitik etkisini engellemez [87].

Traneksamik asitin hastalar üzerindeki farmakodinamik özellikleri. Tanımlanmış etkiler plasebo gruplar ya da tedavi almamış kontrol grupları ile ilgilidir.

KPB ile kardiyak cerrahi geçiren hastalar

Cerrahi sonrası kandaki D-dimer seviyelerinde artışın supresyonu^(86,88,91)
 Kandaki antiplazmin aktivisinde etkisiz⁽⁹¹⁾
 Kan fibrinojen seviyelerinde etkisiz^(86,88)
 Fibrinojen yıkım ürünleri değerlerinde azalma^{a(85)}
 KPB sonrası trombosit glikoprotein-1b reseptör ekspresyonunda azalma⁽⁸⁹⁾
 KPB sırasında plazmine bağlı parsiyel platelet aktivasyonunun blokajı⁽⁹⁴⁾
 Trombosit sayısı, PT, aPTT üzerinde etkisiz^(86,88)

Menorajik kadınlar⁽⁹³⁾

Menstrual ve periferik kanda azalmış t-PA ve plazmin aktivitesi

Total diz artroplastisi geçiren hastalar⁽⁹⁰⁾

Damar dışına çıkan kanda D-dimer seviyesinde düşüklük
 Damar dışına çıkan ya da periferik venöz kanda α_2 - antiplazmin, t-PA ya da PAI-1 seviyelerinde etkisiz
 Damar dışına çıkan ya da periferik venöz kanda trombosit sayımında ya da protrombin fragman seviyelerinde etkisiz

Ortotopik karaciğer transplantasyonu geçiren hastalar⁽⁹²⁾

Faktör V, VII ve VIII ya da fibrinojenin kan seviyelerinde etkisiz

Subaraknoid hemorajili hastalar⁽⁹⁵⁾

Serobrospinal sıvı ve kanda azalmış plazminojen aktivitesi
 Serebrospinal sıvıda fibrin yıkım ürünleri seviyesinde azalma

a KPB ye başlamadan, traneksamik asit başlangıç dozu verildikten sonra not edilmiştir. KPB'den sonra plasebo hastalarında kayda değer bir farklılık görülmemiştir.

aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **KPB:** Kardiyopulmoner bypass,
PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitörü 1, **PT:** protrombin zamanı;
t-PA: doku plazminojen aktivatörü

Tablo 2.2: Traneksamik asitin kullanım alanları [88-95]

2.3.5.3.2. Farmakokinetik Özellikler

Absorbsiyon

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalarda TXA'nın oral alımından sonra 3 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır [96]. Gıda alımının TXA'nın gastrointestinal absorpsiyonu ya da diğer farmakokinetik özellikleri üzerinde etkisi yoktur (Tablo 2.3).

(3 sağlıklı gönüllüye 2 g tek doz traneksamik asit verildi. Her gönüllü açlık sırasında ve diğer standart öğünlerde 1 doz almıştır⁹⁶.)

Parametre (ortalama değer)	Açlık	Tokluk
C_{max} (mg/L)	14.4	14.8
t_{max} (h)	2.8	2.9
AUC_{0-6h} (mg/L · h)	59.5	61.3
AUC_{∞} (mg/L · h)	147.7a	
F (%)	33.4	34.9
CL_R (L/h)	8.2	7.9
Ae_{24h} (mg)	639	669

a Tüm ortalama sonuçlar (açlık- tokluk)
 Ae_{24h} : 24 saat içinde idrarla atılan miktar
 AUC_{0-6h} : 0-6 saat arasında plazma konsantrasyon altındaki zaman eğrisi
 AUC_{∞} : 0- ∞ arası plazma konsantrasyon altındaki zaman eğrisi
 C_{max} : En yüksek plazma konsantrasyon değeri CL_R : Renal Klirens
F: Sistemik biyoyoumluluk
 t_{max} : C_{max} zamanı

Tablo 2.3: Traneksamik asitin farmakokinetik etkisi

Dağılım

TXA vücutta yaygın olarak intertisyel ve intravasküler kompartmanlara dağılır. Dağılım tümüyle ekstrasellülerdir. Terapötik konsantrasyonlarında (5-10 mg/L), TXA plazma proteinlerine zayıf bir şekilde bağlanır (yaklaşık %3 civarında), bu durum TXA'nın plazminojene bağlanması ile açıklanabilir [97]. TXA kan-beyin bariyerini rahat bir şekilde aşar ve sinoviyal membran, eklem sıvısı, aköz hümmör ve semen içine hızla diffüze olur [98, 99]. Semen içinde fibrinolitik aktiviteyi inhibe eder ancak sperm migrasyonunu etkilemez. Serebrospinal sıvı, anne sütü ve aköz hümmör içinde TXA konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yaklaşık %1'i kadardır.

Anne sütü ile atılımı düşüktür; laktasyon döneminde 2 günlük TXA tedavisinin son dozundan 1 saat sonra anne sütündeki konsantrasyonu serum konsantrasyonu yaklaşık %1 kadardır [100]. Bu ilaç ayrıca plasentayı da doğrudan geçmektedir [101, 102]. Gebelerde 10 mg/kg IV enjeksiyon sonrası kord kanındaki konsantrasyon yaklaşık 30 μ g/mL artabilir.

Cerrahi operasyondan 36-48 saat önce 10-20 mg/kg dozda 4 kez uygulandığında, TXA'nın antifibrinolitik aktif konsantrasyonu (10 µg/mL) 17 saat süre ile farklı dokularda ve en fazla 7-8 saat süre ile serum içinde kalır.

Tek doz 1g oral traneksamik asit alan sağlıklı gönüllülerin tükürüğünde TXA saptanmamıştır [103]. Bununla birlikte, plazma konsantrasyonu 2 mg/L altındayken, yüksek ilaç konsantrasyonları (200 mg/L gibi) 2 dakika %5 lik aköz TXA ağız gargarasından sonra 30 dakika içerisinde elde edilmiştir.

Eliminasyon ve biyotransformasyon

TXA'nın %5'inden azı metabolize olur. Esas olarak idrar yoluyla ve aktif halde değişmeden glomerüler filtrasyon ile elimine edilir. Böylece idrar yollarında ürokinaz veya doku plazminojen aktivatörleri tarafından indüklenen bir hiperfibrinoliz durumu söz konusu olduğu zaman hemostatik etkisini gösterebilir. Plazma yarı ömrü 2 saat kadardır.

IV 1 g tek doz TXA uygulama sonrası %95 inden fazlası değişmemiş olarak idrarla atılır. Bu çalışmaya dahil edilmiş 3 bireyde total klirens (CL) 6.6-7 L/sa (110-116 mL/dk) arasında dağılım göstermektedir. Uygulanan ilaç miktarına göre total üriner atım 959 mg/g'dır [96]. Diğer veriler uygulamadan 1 saat boyunca 10 mg/kg IV doz sonrası yaklaşık %30 u, 3 saat sonra % 45'inin, 24 saat sonra yaklaşık %90'nın atıldığını göstermiştir [77, 78]. TXA atılımı idrar yolu ile olduğundan böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda vücutta birikebileceğinden dolayı doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

Oral Cerrahide Kullanımı

Oral cerrahi girişimlerden sonra aşırı kanama meydana gelebilir, bu durum ağız mukozası ve tükürük plazminojen aktivatörleri bakımından zengin ortamlar olduğundan hemofili ve uzun süreli antikoagülan tedavisi gerektiren hastalarda tehlikeli olabilir [104]. Hemofili hastalarında majör kanamaların tedavisi ve konvansiyonel profilaksi, faktör VIII ya da faktör IX plazma konsantresi ile replasman tedavisini gerektirir [105].

Antikoagülan tedavi alan hastalar (özellikle kalp hastalarında) cerrahi işlemlerden önce doktor denetimi altında tromboembolik komplikasyonların oluşumu

göz önüne alınarak ilaç dozu azaltılır ya da kesilir [106]. Bu hasta gruplarında transfüze koagülasyon faktörlere olan ihtiyacın ortadan kaldırılması ya da azaltılması ve oral antikoagülanların dozunda yapılan gereksiz değişim gibi tedaviler yüzünden antifibrinolitik tedaviye olan ilgi artmıştır. Özellikle TXA ve antibiyotik tedavisinden sonra hospitalizasyon süresi ve pıhtılaşma faktör konsantrasi gereksinim ihtiyacının azaldığını gösteren erken dönem çalışmalar ile antifibrinolitikler tedavi planına eklenmiştir [107].

Uzun dönem antikoagülan tedavi gören kardiyak hastalarda TXA'nın oral cerrahide etkisini incelemek amacı ile 3 randomize, çift kör plasebo-kontrol grubu çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Tablo 2.4) [108-110].

Referans	Prosedür	Hasta Sayısı (INR)	Tedavi dozu	Postoperatif kanama komplikasyonu görülen hasta oranı	Yorumlar
Borea ve ark. (108)	Diş çekimi (mukozal flep kaldırma, sütür +,-)	15 (3.0-4.5)	Cerrahiden sonra 7 gün boyunca günde 4 kez 2 dk %4.8 TXA gargara	6.7 ^a	20 dk'dan uzun süren kanama
		15 (1.5-2.5)	PL	13.3 ^a	
Ramström ve ark. (109)	Diş çekimi Endodontik cerrahi	44 (2.1-4.0)	Cerrahiden sonra 7 gün boyunca günde 4 kez 2 dk %5 TXA gargara	0 ^{**}	20 dk'dan uzun süren gaz tampon basıncı ile kontrol altına alınamayan kanama
		45 (2.1-4.0)	PL	22.2	
Sindet-Pedersen ve ark. (110)	Diş çekimi (mukozal flep kaldırma, sütür +,-)	19 (2.5-4.8)	Cerrahiden sonra 7 gün boyunca günde 4 kez 2 dk %4.8 TXA gargara	5.3 [*]	20 dk'dan uzun süren gaz tampon basıncı ile kontrol altına alınamayan kanama
		20 (2.5-4.8)	10 PL ve 6 TXA hastasında kemik kaldırılması	PL	

a; plasebo tedavisine rastgele seçilmiş hastada antikoagülan tedavi durdurulmuş
INR: international normalized ratio * p<0.05 ** p<0.01 (plaseboya oranla)

Tablo 2.4: Traneksamik asitin oral cerrahide etkileri

Sistemik TXA uygulaması tükürük içinde terapötik ilaç konsantrasyonuna ulaşmadığından ve gargaradan sonra plazma konsantrasyonu etkilenmediğinden tüm çalışmalarda konvansiyonel oral tedavide 2 dk gargara kullanılmıştır [103].

Halbuki bu çalışmaların ikisinde pıhtılaşma zamanı ya da ek antikoagülan dozları için bir girişimde bulunulmamıştır [109, 110]. Diğer randomize çalışmada plasebo grubunda antikoagülan tedavisi durdurulmuş ve INR değeri 3.0-4.5'tan 1.5-2.5 değerlerine düşürülmüştür [108]. Aspirin ve non steroid antienflamatuar ilaçların alımına (NSAİİ) 2 çalışmada cerrahiden en az 2 hafta önceden ara verilmiştir [109,

110]. Ancak yalnızca 3. çalışmada bu ilaçların cerrahiden sonra 1 hafta dahil edilmediği belirtilmiştir [108].

Genel olarak, postoperatif kanama komplikasyon oranı TXA kullanılan grupta oran %0-6.7 arasında iken, plasebo grubunda %13.3-40 arasındaydı. Farklı antikoagülan dozu alan 92 hastada yapılan çalışmadan alınan veriler oral cerrahiden sonra TXA gargarası yapan hastalarda antikoagülan dozunun ayarlanması ve ek heparin uygulamasına gerek olmadığını belirtmektedir [106].

Hemofili Hastalarında Traneksamik Asit Kullanımı

Cerrahi operasyondan 2 saat öncesine kadar günde 3 kez 1 g oral dozda TXA ile 5 günlük tedavinin, hemofili hastalarında yapılan çalışmada (n=14) ortalama 61.2 mL postoperatif kan kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [111]. Bu sonuç plasebo alan 14 hastada kaydedilen 84.1 mL'lik ortalama kan kaybindan istatistiksel olarak önemli ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0.025$).

İnsan plazmasının 1 litresindeki konsantrasyonuna eş değerde faktör VIII ve IX plazma konsantrasyonu dış çekiminden 1 saat önce tüm hastalara verilmiştir. İlave faktör VIII ve IX transfüzyon kararında, kliniksel ihtiyacın klinisyen tarafından subjektif değerlendirilmesi ve belirli kriterler esas alınmıştır. TXA gargara, istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen, ek pıhtılaşma faktörlerinin kullanımında önemli bir azalma ile ilişkili olduğu (plasebo alan hastaların %14.3- 78.6'sında) bildirilmiştir.

40 hastanın dahil edildiği ve 3 gruba ayrıldığı bir çalışmada da TXA gargara ile pıhtılaşma faktörü gereksinimi ve kanama komplikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar rapor edilmiştir [105].

İki gruba yüksek dozlarda (grup A ve B), 3. gruba (grup C) düşük dozlarda (plazma pıhtılaşma faktör seviyelerini normal değerlerin yaklaşık %10'una getirmek için) faktör konsantrasyonu verilmiştir.

Aynı zamanda tüm hastalar, TXA ile sistemik tedavi (37-103 mg/kg/gün) almıştır ancak yalnızca B ve C gruplarında gargara (günde 4 kez %5'lik) kullanılmıştır. B grubunda cerrahi sonrası kanama komplikasyonu görülmemiştir ($p < 0.05$ Grup A) ve

grup C’de gerekli pıhtılaşma faktör konsantresi ortalama miktarının Grup A ve Grup B’den daha az olduğu görülmüştür ($p < 0.01$).

Tolerans

TXA, genellikle iyi tolere edilir. TXA’nın istenmeyen yan etkileri nadirdir. Zaman zaman bulantı, kusma, diyare görülebilir. En sık rapor edilen yan etki ortostatik reaksiyonlardır [73]. Hızlı IV uygulama yapılan hastalarda hipotansiyon, baş dönmesi görülebilir. İnfüzyon hızının artması ile görülen bu rahatsızlık dozun azaltılması ya da infüzyon hızının düşürülmesi ile kaybolur.

Teorikte, fibrinolizis inhibitörleri ile tedavi esnasında trombotik eğilim artmıştır ve serebral trombozis [112, 113], arteriyel trombozis [114], akut böbrek yetmezliği [115, 116] ve koroner arter tıkanıklığı [117] görülen izole vakalar da bulunmaktadır. Fakat bu araştırmalar kontrollü klinik çalışma sonuçları ile desteklenmemiştir. Nitekim KPB hastalarında yapılmış birçok randomize çalışmada ilacı alan hastalarda artmış trombotik olgu insidansı görülmemiştir [88, 118-120].

Ayrıca TXA ve plasebo alan total diz artroplasti hastalarında yürütülen çalışmalarda benzer tromboembolik komplikasyon oranları rapor edilmiştir [121, 122]. Buna ek olarak subaraknoid hemorajili hastalarda TXA alan grupta plasebo alan gruba oranla daha yüksek serebral iskemi insidansına rastlanmıştır [123].

Gebelikte kanama düzensizliği olan 168’inin sezaryen olduğu toplam 256 kadının bulunduğu vaka kayıtlarının retrospektif analizinde TXA’nın trombojenik etkisine rastlanmamıştır [124]. Gebe kadınlarda özellikle sezaryenden sonra artmış trombozis riski ve düşük fibrinolitik kapasitesi olduğundan bu bulgular önemlidir.

Köpeklerde 1 yıl süren oral TXA tedavisinden sonra retinal rod ve kon katmanlarında atrofi olmasına rağmen, bu doz insanlarda önerilen dozun yaklaşık 7 katı fazlasıdır [125]. Ayrıca 15 aydan 8 yıla kadar değişen sürede terapötik dozda ilaç alan hastalarda retinal değişiklik görülmemiştir [126]. Renkli görüş bozukluğu rapor edildiğinde, bu semptomun geliştiği hastalarda TXA ile tedavi kesilmelidir ve oftalmolog tarafından gerekli kontroller yapılmalıdır.

İn vitro ve in vivo test sistemlerinde TXA'nın mutajenik aktivitesine rastlanmamıştır [125-127] ve hayvanlarda üreme ve erken dismorfoloji çalışmalarında fetal anomaliler bildirilmemiştir [128, 129].

Doz ve Uygulama, Kontrendikasyon

TXA ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, ülkeler arasında kullanım dozu değişebilmektedir. Tavsiye edilen dozlar üretici firma ya da klinik araştırmacı tarafından belirlenmektedir. TXA IV 500mg/ 5 mL ampul, oral 500 mg tablet ve 500mg/5mL şurup formunda kullanılabilir. Lokal fibrinolizis için önerilen doz günde 2-3 kez 1-1.5 g oral ya da günde 3 kez 500mg-1g IV yavaş infüzyon şeklindedir. Genel fibrinoliziste, tek doz 1g ya da 10 mg/kg IV yavaş infüzyon önerilmektedir. Çocuklarda doz ayarlaması vücut ağırlığına göre yapılmalıdır (25mg/kg/doz).

Oral cerrahide önerilen dozlar;

Hemofili hastalarında;

- Preoperatif; cerrahiden hemen önce tek doz 10mg/kg IV ya da cerrahiden 1 gün önce başlanarak günde 3-4 kez oral 25mg/kg
- Postoperatif; 2-8 gün boyunca 6-8 saatte 1 10mg/kg IV ya da günde 3-4 kez oral 25mg/kg

Oral antikoagülan kullanan hastalarda; sıklıkla cerrahiden sonra 7 gün boyunca günde 4 kez 2 dk boyunca %4.8-5'lik gargara şeklinde kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması önerilmektedir (Tablo 2.5).

Serum kreatinin değeri	IV-doza	Oral-doza
1.36-2.83 mg/dL	10 mg/kg IV 12 saatte 1	Oral 15 mg/kg günde 2 kez
2.84-5.66 mg/dL	10 mg/kg IV 24 saatte 1	Oral 15 mg/kg 24 saatte 1 kez
>5.66 mg/dL	10 mg/kg IV 48 saatte 1	Oral 15 mg/kg 48 saatte 1 ya da 24 saatte 1 kez 7.5 mg/kg

Tablo 2.5: Böbrek yetmezliğinde traneksamik asit dozları

Dissemine intravasküler koagülasyon nedenli hemoraji durumlarında sistemik fibrinolitik ve kanama eğilimi bulunmuyorsa antifibrinolitik ilaçlar ile tedavi edilmemelidir [130].

Kontrendikasyonlar;

- Tromboembolik hastalık hikayesi bulunan hastalarda,
- Renk görme bozukluğu artan hastalarda,
- Serebral ödem ve serebral enfeksiyon gelişebileceği için subaraknoidal kanaması olan hastalarda,
- Konvülsiyon geçirmiş hastalarda,
- Birikme riski nedeni ile ağır böbrek yetmezliği durumlarında
- İntratekal, intravasküler enjeksiyon, intraserebral uygulamada (serebral ödem ve konvülsiyon riski) kontrendikedir.

2.4. Cerrahi Destekli Rapid Palatal Ekspansiyon (SARPE)

Ortopedik maksiller ekspansiyon (OME) 1860 yılında Angel tarafından bir vaka raporunda tanımlanmıştır [131, 132]. Makalenin yayınlanması ile bu tanım oldukça eleştirilmiş ve şüphe ile karşılanmıştır. Başlangıçta kabul görmeyen bu görüş 1965 yılında Andrew Hass tarafından tekrar tanımlanmış ve bu dönemden sonra hızla popüler hale gelmiştir [133].

Günümüzde halen, OME maloklüzyonu bulunan genç ortodontik hastalarda maksiller transvers eksikliğin (MTD) tedavisinde rutin prosedür olarak kullanılmaktadır. Ancak MTD tedavisinde yaşa uygun prosedür seçiminde net bir tedavi rehberi mevcut değildir.

OME, iskeletsel gelişimi tamamlanan bireylerde kullanıldığında istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bunlar; posterior dişlerde lateral tipping [134, 135], ekstrüzyon [136-138], periodontal membran kompresyonu, bukkal kök rezorpsiyonu [139-141], alveolar kemik eğilmesi [135], bukkal kortekste fenestrasyon [141-143], palatal doku nekrozu [144], midpalatal süturun açılmasında yetersizlik, ağrı ve instabil ekspansiyondur [135, 138, 145-147].

İskeletsel gelişimi tamamlanan bireylerde ortopedik maksiller ekspansiyon çeşitli nedenlerden dolayı kısıtlanır. Bunlar artan yaşla beraber maksillanın kemiksel artikülasyonlarının komşu kemiklerle oluşturduğu değişikliklerdir.

Ancak, bazı literatürlerde çocuklarda olduğu gibi yetişkinlerde de cerrahi olmayan maksiller ekspansiyonun başarılı olduğu rapor edilmiştir [148, 149]. Süt ve geçici dişlenme döneminde MTD insidansının %8-18 arasında olduğu düşünülmektedir [150]. Yetişkin populasyonda ya da iskeletsel gelişimini tamamlamış bireylerde MTD insidansı literatürlerde açığa kavuşmamıştır. İlerleyen yaşla beraber maksilla transvers boyutun ortopedik kuvvetlerle değiştirilmesi girişimi daha fazla komplikasyona neden olacağından, cerrahi yöntemler transvers uyumsuzlukların düzeltilmesini kolaylaştırmada önerilmektedir.

Bu prosedürler konvansiyonel olarak 2 kategoriye ayrılır; transvers boyutun artırılmasında maksillanın Le Fort osteotomi sırasında segmentlere ayrılması ve uygun konumda repoze edilmesi ve cerrahi destekli rapid palatal ekspansiyondur (Surgically rapid palatal expansion- SARPE). MTD nin düzeltilmesinde bu yöntemlerin seçilme kriterleri net olarak belirlenmemiştir. Tercih edilecek prosedür seçimini cerrahın kararı belirlemektedir.

2.4.1. Sarpe Endikasyonları

SARPE endikasyonları ile ilgili ortodontist ve cerrahlar arasında uzlaşma eksikliği vardır. Çoğu hastada maksiller ekspansiyonun gerekli olmasına rağmen, MTD'nin kesin tanısı belirsizdir. Yetişkinlerde OME ya da yapılan diğer genişletme tedavileri ile ilgili literatürler bu süreci komplike hale getirmektedir.

Literatürde dar maksiller arka sahip iskeletsel olarak olgun hastaları kapsayan SARPE endikasyonları rapor edilmiştir [151, 152].

1. Maksiller ark çevresini artırmak, posterior crossbite'ı düzeltmek ve ek çene hareketlerinin planlanmadığı vakalarda,
2. Diş çekiminin endike olmadığı durumlarda çapraşık maksiller dentisyon için yer sağlanması gerektiğinde,
3. Damak yarıkları ile ilgili maksiller hipoplaziyi genişletmede,
4. Gülümsendiğinde geniş karanlık bukkal koridorların azaltılmasında,
5. OME başarısız olduğunda, suture direncinin üstesinden gelebilmek için,
6. Maksiller arkin genişletilmesinde, ortognatik cerrahinin planlansa bile başlangıç prosedürü olarak uygulanabilir. Böylece, artan risk, hatalar ve segmental maksiller osteotomide stabilite kaybı önlenmiş olur.

2.4.2. Hasta Seçimi

2.4.2.1. Tanı

Vaka seçiminde ilk basamak MTD'nin belirlenmesidir. MTD'nin teşhisi vertikal ve anteroposterior boyutların uyumsuzlukların aksine zordur. Bu durumun teşhisinde literatürlerde klinik değerlendirme, model analizleri, okluzogramlar ve radyografik ölçümler gibi çeşitli metodlar belirtilmiştir. Klinik değerlendirmede, maksiller ark formu ve simetrisi, palatal kubbe şekli, gülümseme ile oluşan bukkal koridorların genişliği, oklüzyon ve nefes alma şekli (nazal ya da oral) incelenmektedir.

Aşırı geniş bukkal koridorlar, paranasal boşluklar, dar alar taban, V şekilli ya da kum saati şeklinde oklüzyon, dişlerde aşırı çapraşıklık, unilateral veya bilateral crossbite, yüksek damak kubbesi klinisyene MTD'nin belirlenmesinde yardımcı görsel parametrelerdir. Yumuşak doku kalınlığı MTD'yi maskeleyebileceğinden değerlendirilmesi gereken bir diğer önemli parametredir.

Değerlendirilmesi gereken bir diğer önemli faktör kapanış esnasında meydana gelen mandibular kaymadır. Bu durum, unilateral crossbite ile görülen çene deviasyonu nedeni olabilir. Bu durumda ısırma plağı gibi kas gevşetici apareylerin kullanımı ile kaymanın yapısı tanımlanabilir. Bu apareyler, kasların mandibulayı diş temasları olmadan uyumlu bir şekilde hareket ettirmesine imkan sağlar [153, 154].

Bir diğer değerlendirilmesi gereken nokta, MTD nin rölatif ya da mutlak olup olmadığıdır [155].

Özellikle Sınıf III maloklüzyonlarda, sagittal uyumsuzlukların tespit edilmesinde son derece gereklidir. Ark düzenini incelemek için modeller Sınıf I molar ve kanin ilişkisine getirilir. Maksilla ya da her iki çenenin sagittal düzlemdeki uyumsuzluğu sonucunda oluşan yetersizlik rölatif MTD varlığını gösterir. Mutlak MTD ise, gerçek bir horizontal genişlik yetersizlik anlamına gelmektedir [155, 156].

Çalışma modelleri ark formunun ve şeklinin iyice incelenmesi ve MTD'nin değerlendirilmesinde spesifik ölçümlerin yapılması için kullanılmalıdır. Lateral uyumsuzlukların değerlendirilmesinde Pont, Linder-Harth ve Korkhaus en sık kullanılan endekslerdir [157]. MTD tanısında önerilmiş rehber endeks olmalarına rağmen, popülasyona özgüdürler ve tamamen güvenilir değildirler. Rutin klinik pratiğinde dijital modellerin avantajı, ark formu ve diş inklınasyonlarının değerlendirilmesi için ek olarak kullanılabilmesidir [158].

Posterior dişlerde bukkolingual inklınasyonun değerlendirilmesi tanıda önemli bir adımdır. Bu dental ve apikal baz iskeletsel MTD nin net ayırımına imkan verir. Dijital modellerin istenilen kesitlerde görüntülenmesi ile dişlerde bukkolingual inklınasyonları daha iyi değerlendirilebilir. Dijital modellerin oklüzogramlar için görüntü oluşturabilmesi ile maksillar ve mandibular arklar arasındaki koordinasyon değerlendirilebilir [159, 160]. Bu görüntüler oklüzal simülasyonlar sağlayarak rölatif ya da mutlak MTD tanısında yardımcı olur.

Lehman ve arkadaşları midpalatal sütür ossifikasyonun değerlendirilmesinde palatal ya da oklüzal radyografları önermişlerdir. Ancak, midpalatal sütürdeki diğer kemik yapıların superimpozisyonu ve intermaksillar sütürün posterior kısmının görüntülenmesinde yeterli olmamasından dolayı güvenilir değildir [161].

Betts ve arkadaşları maksilla ve mandibula arasındaki transvers iskeletsel uyumsuzluğun değerlendirilmesinde ve belirlenmesinde en kolay elde edilebilen ve en güvenilir yöntemin posteroanterior sefalogramlar olduğunu önermişlerdir [162].

Ricketts tarafından tanımlanmış sefalometrik işaretleri kullanarak MTD ölçümünde, maksillomandibular genişlik farkı ve maksillomandibular transvers fark endekslerini sunmuşlardır [163]. Dentisyon ve apikal bazdan oldukça ayrı kemiksel işaretlerle maksilla ve mandibula arasındaki transvers uyumsuzluğun ölçülmesi nedeni ile bu yöntemler eleştiri getirmişlerdir.

Üç boyutlu görüntüleme teknikleri tanıda en sık kullanılan yöntemdir. Kraniofasiyal bölgenin net bir şekilde görüntülenebilmesine olanak sağlamıştır. Çenelerin çeşitli bölgeler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesine izin verir [164].

2.4.2.2. Yaş

MTD'nin tedavisinde OME ya da SARPE tedavisine karar verirken, hastanın yaşı birçok yazar ve klinisyen tarafından esas kriter olarak değerlendirilmektedir. Ancak bazı literatürlerde OME'nin başarılı olduğu ve MTD tedavisi için cerrahi destek gerekmesine ilişkin çelişkili ifadeler bulunmaktadır.

Epker ve ark. 16 yaşından büyük bireylerde maksiller ekspansiyon için cerrahi desteği önermişlerdir [165].

Timms ve Vero OME için 25 yaş üst sınır olarak kullanmışlardır [166].

Mossaz ve ark. cerrahi destekli maksiller ekspansiyon için yaşamın 2. dekatından sonraki dönemi tercih etmişlerdir [167].

Mommaerts ve ark. OME'yi 12 yaşından küçük bireyler için uygun görmüşler ve 14 yaşından büyüklerde ekspansiyona dirençli bölgelerde kortikomi yapılması gerektiğini savunmuşlardır [137].

Alpern ve Yurosko cinsiyetin de bir seçim kriteri olarak değerlendirilmesini, 25 yaş üzeri erkek ve 20 yaş üzeri kadınlarda maksiller ekspansiyon için cerrahi destek gerektiğini belirtmişlerdir [144].

Ancak bazı literatürlerde OME'nin yaşlı bireylerde başarılı olarak gösterilmesi çelişkilere neden olmuştur [144, 168, 169]. Bu yazarlara göre ortopedik gözlenmesi de, yavaş ekspansiyon ve bir miktar sutural gerilme ile istenilen etki meydana gelmektedir. Ayrıca yavaş ekspansiyonun gingiva üzerinde iyi bir etkisinin bulunmadığını ama klinik açıdan yeterli ve stabil olduğunu da belirtmişlerdir [170].

İskeletsel yaşın belirlenmesi vaka seçiminde önemli bir parametredir [171]. Yani kronolojik olarak yaşlı ilerlemiş bireylerde iskeletsel gelişme tamamlanmamış olabilirken, kronolojik yaş genç bireyler iskeletsel olgunluğa ulaşmış olabilir ve bu durumda OME başarısız olabilir.

2.4.2.3. Medikal Özgeçmiş

MTD tedavi planlaması ve vaka seçiminde, hastanın medikal durumu tüm ayrıntıları ile değerlendirilmiştir.

- Alışkanlıklar- Parmak Emme [172-174]
- Obstrüktif uyku apnesi [172-174]
- İatrojenik (dudak-damak yarık onarımı) [168, 175, 176]
- Palatal boyut-genetik [177, 178]
- Musküler [172-174, 179]
- Sendromlar (Klippel-Feil sendrom [180], Yarık dudak ve damak, Konjenital nasal priform apertur stenosis, Marfan sendromu, Kraniosinostosis (Apert, Crouzon, Carpenter sendromu), Osteopolikilozis (Voorhoeve hastalığı), Treacher Collins, Duchenne musküler distrofi [181])
- Nonsendromal palatal sinostozis [182]
- Multifaktöriyel

Persson ve Thilander tarafından yapılan kadavra çalışmalarında midpalatal suturedeki ossifikasyonun çeşitli yaş gruplarında çeşitli varyasyonlar gösterdiğini rapor etmişlerdir [183].

OME'nin mekanik güç kontrolüne adapte olması suturel açıklık ve kraniyofasiyal iskelet fleksibilitesine bağlı olduğundan, OME sonuçlarını etkileyebilecek medikal durumların değerlendirilmesi önemlidir.

Suturel sinostosislerle doğrudan alakalı birçok metabolik durum mevcuttur. Bunlar hipertiroidizm [184, 185], hipofosfatemik vitamin D-dirençli raşitizm [186], mukopolisakkaridoz ve mukolipidoz [184, 187]. Tüm bu koşullarda ortak bağlantı kemik metabolizması altında yatan anomalidir.

Gelişimsel dinamik ve çevresel etkiler suturen eksternal güç uygulamalarına cevap verme yetisini etkileyebileceğinden dolayı medikal özgeçmiş dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu tıbbi durumlara sahip genç bireylerde OME başarısızlıkla sonuçlanabileceği gibi istenmeyen etkilere de neden olabilir. Bu tür metabolik bozukluklarda sinostosis basit ya da karmaşık olabilir. Basit sinostosis tek bir suturen füzyonunu içerir ancak kraniyosinostoz sendromları ve metabolik bozukluklar kompleks sinostosis ile ilgilidir. Ayrıca detaylı medikal değerlendirme genel anestezi altında yapılacak elektif cerrahi açısından da gereklidir.

2.4.2.4. Ekspansiyon Miktarı

Betts ve arkadaşları [162], Silverstein ve arkadaşları [188] yetişkinlerde maksiller ekspansiyon için vaka seçiminde istenilen ekspansiyon miktarının önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Genellikle, ortodontistler 5 mm'den az transvers maksillomandibular uyumsuzlukları ortopedik ve ortodontik güçler ile kamufle edebilirler. Eğer MTD 5 mm'den fazla ise cerrahi destek gereklidir. Hem SARPE hem de segmental osteotominin cerrahi destekli maksiller ekspansiyonda kullanılmasına rağmen, segmental osteotominin 8 mm'den fazla ekspansiyon gerektiren durumlarda stabil olmadığı belirtilmiştir [151].

Apikal tabandaki uyuşmazlığı gizleyebileceği veya şiddetlendirebileceğinden dolayı dişlerdeki bukkolingual inklüzyonun değerlendirilmesi de önemlidir.

2.4.2.5. Periodontal Durum

Müller ve Eger [189, 190], Müller ve arkadaşları [191] periodontal biyotip kavramını tanıtmışlardır. Periodonsiyumun klinik olarak değerlendirilmesinde gingival doku kalınlıklarının kaydedilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

İnce ve hassas gingiva travmatik cerrahi ya da enflamatuvar yaralanmalar sonrasında geri çekilmeye yatkındır. Başlangıçta aparey ankrajı olarak kullanılan çekilmiş dişler etrafındaki destekleyici dokularda yapılan histolojik çalışmalar maksiller ekspansiyon sürecinde güçlü enflamatuvar yanıtlar oluştuğunu göstermiştir.

Ortodontik diş hareketi, özellikle alttaki kemiğin ve keratinize dokunun ince olduğu durumlarda mukogingival bileşen üzerinde zararlı etki gösterebilir. Bu nedenle, gingival doku ve biyotip değerlendirmeleri; dokuların OME basıncına direnebilme yetisini değerlendirmede önemlidir.

Aksi halde maksiller ekspansiyona engel olabilecek dirençli süturların cerrahi olarak zayıflatılması gerekecektir. Aparey tipinin seçimi (ankraj alınan diş sayısı ya da diş destekli, kemik destekli apareyler) periodontal biyotipe bağlı olabilir.

2.4.3. SARPE'nin Diğer Kullanım Alanları

Morfolojik olarak dar bir damak, ağız solunumu ve değişmiş norömsküler yapılarla ilişkilidir [192-194]. Ventilatuvar disfonksiyonların sonuçları karmaşıktır ve uyku düzensizlikleri, uyku apnesi, gece idrar kaçırma ve hatta iletim tipi işitme kaybı ile ilişkilidir. Bu düzensizliklerin MTD ile bağlantısı, OME prosedürünün gelecek vaadeden sonuçlar görüldüğü genç popülasyonda incelenmiştir.

MTD ve SARPE'nin etkili olabileceği ventilatuvar disfonksiyonunun bazı etkileri arasında benzer bir ilişki olduğu hipotezi öne sürülebilir. SARPE, tüm kompartmanlarda nasal volüm artışı ile burundan nefes almada belirgin bir iyileşme gösterebilir [195-203]. Cerrahi ve mekanik genişletme ile transvers büyüme eksikliğinin düzeltilmesi, damak kubbesi ve maksiller apikal tabanın önemli ölçüde genişlemesine yol açar.

2.4.4. SARPE'de Kullanılan Apareyler

MTD'nin düzeltilmesinde çok sayıda aparey kullanılmaktadır. SARPE hastalarında sabit apareyler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Sadece süt ya da erken

karışık dişlenme döneminde etkili olduklarından hareketli apareylerin kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca hareketli apareyler intraoperatif ve postoperatif kullanımda yeterli retansiyon ve stabiliteye sahip değildir. SARPE tedavisinde haas, hyrax ve palatal genişleticiler gibi sabit apareylerin kullanımı önerilmektedir. Tüm apareylerde güç uygulaması vida ile yapılmaktadır. Coffin zemberek, quad heliks [204] ve magnetler [205] ekspansiyon güç uygulaması için önerilmiştir ancak SARPE yapılan hastalarda kullanılmamaktadır.

Haas apareyi alveolar kret ve dişler üzerinde daha eşit dağılımlı güçler oluşturması için doku desteğini kullanan akrilik palatal tabakalardan oluşmaktadır. Hyrax, palatal mukozada daha az irritasyona neden olan ve daha hijyenik metal bir çerçeveye sahiptir. Hyrax apareyi ikili ya da dörtlü şekilde bantlanmış aparey şeklindedir. İki bantlı apareyde maxillanın her iki tarafından sadece 1 diş bantlanır (sıklıkla 1.molar) ve dört bantlı apareyde 1. Molarlara 2 premolar dahil edilir [206]. Çoğu apareyde, vida yivleri 0.25 mm'dir ve bir çeyrek dönüşü eşittir.

Haas ve hyrax palatal genişleticiler yatay düzlemde oklüzal ısırma düzlemi taşıyan splint ile yapılır. Bu tür apareyler maksiller dişlere bondlanır ve daha çok ankraj dişi içine alabileceğinden dolayı periodontal yıkım görülen dentisyonda kullanımı önerilmektedir. Temporomandibular bozukluk semptomları bulunan hastalarda da kullanılabilir [162].

Mommaerts konvansiyonel diş destekli apareylerden çok, değiştirilebilir ekspansiyon modüllü kemik destekli titanyum apareylerinin kullanımını önermektedir [137]. Mommaerts'e göre, konvansiyonel diş destekli apareyler ekspansiyon sırasında ve sonrasında daha fazla iskeletsel relaps ve ankraj kaybı meydana getirmektedir. Kemik destekli apareyler ile karşılaştırıldığında diş destekli apareylerde kortikal fenestrasyon ve bukkal kök rezorpsiyon insidansının arttığı görülmüştür. Ortodontik tedavi cerrahi sonrası dönemde kemik destekli apareylerde diş destekli apareylere göre daha erken başlar [207-209] . Kemik destekli apareylerde dentisyonun eksiksiz olması şart değildir [137, 207].

Ticari olarak birkaç kemik destekli aparey bulunmaktadır. Bunlar; transpalatal distraktör [137], Mandenburg palatal distraktör [210], MDO-R apareyi (Ortognatik Ltf, Zurih, İsviçre) ve Rotterdam palatal distraktördür [181]. Diş destekli apareylerden

ortopedik hareketler üzerinde daha kontrollü oldukları rapor edilmiştir. Kemik destekli apareylerin çoğunda vida yivleri yapısal farklılık göstermektedir. Kemik destekli apareylerde üretici firmanın kuralları izlenmelidir. Aşırı alçak damakları olan bireylerde kemik destekli apareyler dengeli duramayacağından kontraendikedir. Ayrıca radyasyon tedavisi görececek olan ve immün yetersizlik durumlarında kontraendikedir [137].

2.4.5. Ameliyat Tekniği

Midpalatal suture ayrımını içeren SARPE cerrahi tekniği 1938 yılında Brown tarafından tanımlanmıştır [211]. Yirminci yüzyılın ilk yarısında, ortognatik cerrahi ya da SARPE tekniklerinde önemli bir gelişme kaydedilmemiştir. Bu yüzyılın ikinci yarısında enfeksiyon kontrolünde ilerleme sağlanması iskeletsel deformitelerin cerrahi düzeltilmesine olanak sağlamıştır.

Kole, 1959 yılında kortikal kemiği ayırmak ve ortodontik harekete direnci azaltmak için selektif dentoalveolar osteotomi kullanımını savunmuştur [212].

Converse ve Horowitz, 1969 yılında ekspansiyon için palatal ve labial kortikal osteotomi kullanımını desteklemişlerdir [213].

Steinhauser, 1972 yılında maksiller darlığın düzeltilmesinde üçgen şeklinde unikortikal iliak greft yerleştirilmesi ve maksillanın segmental ayrılması ile Le Fort I osteotomi tipini tanımlamıştır [214].

Orta yüzde lateral ekspansiyona dirençli alanlar anteriorda piriform apertura, lateralde zigomatik destekler, posteriorde pterogoid birleşim ve median bölgede midpalatal suturedur. Önceleri midpalatal suture maksiller ekspansiyona en dirençli alan olarak kabul edilmiştir [166, 171, 183]. Ancak daha sonra; zigomatik destek ve pterigoid birleşimler kritik direnç alanları olarak öne çıkmıştır [162, 215, 216].

Kennedy ve ark. olgun rhesus maymunlarında OME'ye yardımcı olarak maksiller osteotomilerin etkilerini araştırmışlardır [216]. Palatal osteotomi yapıldığında ve yapılmadığında lateral maksiller ve pterigomaksiller osteotomilerin etkilerini opere edilmemiş kontrol ya da yalnızca palatal osteotomi yapılan vakalarla karşılaştırmışlardır ve önemli bir farklılık bulmamışlardır. Maksilla bazal kemiğin hareketinin sağlanması

için osteotomi ile lateral hareketlere direncin elimine edilmesi ya da azaltılması sonucuna varmışlardır.

Timms ve Vero [166] ve Timms [217] hastanın yaşına bağlı kalınarak maksiller ekspansiyonun cerrahi destekli operasyonunda 3 aşama olduğunu belirtmişlerdir. İlk aşama (median osteotomi) 25 yaş ya da daha yaşlı hastalarda ya da rapid maksiller ekspansiyonun denendiği ancak başarısız olduğu genç bireylerde uygulanır. İkinci aşama (median ve lateral osteotomiler) 30 yaş ve üzeri bireylerde, üçüncü aşama ise (median, lateral maksiller ve anterior maksiller osteotomiler) 40 yaş ve üzeri bireylerde uygulanır.

Betts ve Ziccardi priform aperturadan pterigomaksiller fissure uzanan kesi ve anteroposterior yönde midpalatal ayırım ile birlikte total bilateral maksiller osteotomiyi önermektedirler [218]. Tüm anterior, lateral, posterior direnç alanlarının, kemiksel artikülasyonların ve maksiller ark median desteğinin ayrılmasını önermektedir. Onlara göre osteotomi oklüzal plana paralel ve maksiller buttresste basamak olacak şekilde yapılmalıdır. Bu bölgede yapılan osteotomi ile buttress alanından ekspansiyona gelebilecek engeller önlenmiş olur.

Osteotomi maksiller dişlerin apeksinden 4-5 mm yukarda olacak şekilde gerçekleştirilmelidir. Nazal septum ve pterigoid proseslerden de serbestleme sağlanmalıdır.

Lehman ve ark. palatal sütür ayrılmasını önermemektedirler [161]. Zigomatik buttresste direncin kaldırılmasını ekspansiyona direncin ortadan kaldırılması için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Bu konservatif yaklaşım başka yazarlar tarafından da desteklenmektedir [208, 219].

Bays ve Greco [220] ve Northway ve Meade [170] pterigomaksiller birleşime invazyondan kaçınmak için maksillanın pterigoid birleşimlerden ayrılması için herhangi bir girişim yapılmaması gerektiğini savunmuşlardır. Bu tür ayırma işlemlerinin aşırı güç gerektirdiğini ve genellikle pterigoid birleşimde kırılmalara neden olduğunu belirtmişlerdir.

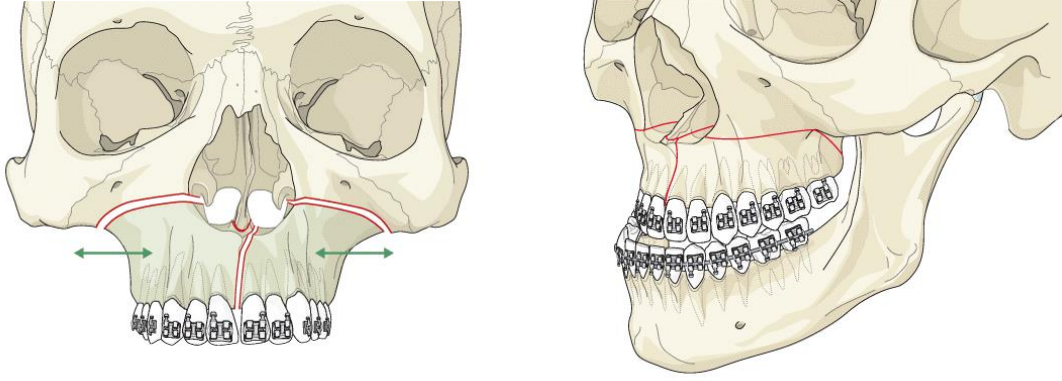
Pogrel ve ark. lateral desteğin transeksiyonuna ek olarak sadece midpalatal kesiyi önermişlerdir [221]. Çoğu cerrah, kemikte frez, osteotom ya da resiprokal testere ile direkt kesinin yapılabilmesi için yumuşak doku insizyonunun yapılması gerektiğini savunur. Bazen, orta hat ayrımı yumuşak dokuda insizyon yapılmadan santral kesiciler arasından osteotom ile yapılabilir [220]. Maksillada orta hatta tek bir osteotomi yerine, bazı yazarlar posterior nasal spine'dan insiziv kanalın hemen posteriorunda yer alan bir noktaya uzanan 2 paramedian palatal osteotomi kullanmaktadırlar [152, 222].

Hasta yaşı, palatal torus mevcudiyeti, eksik dişler [223], anterior open bite'a eğilim, ikinci bir Le Fort osteotomisine gereksinim, aşırı konik ark formu ve yalnızca unilateral maksiller ekspansiyon gereksinimine bağlı olarak çeşitli cerrahi teknikler önerilmiştir [162, 218, 224].

Son dönemde, özellikle büyümekte olan hastalarda morbiditeyi azaltmak amacıyla endoskopik destekli SARPE ve Le Fort I osteotomi teknikleri tanımlanmıştır [225].

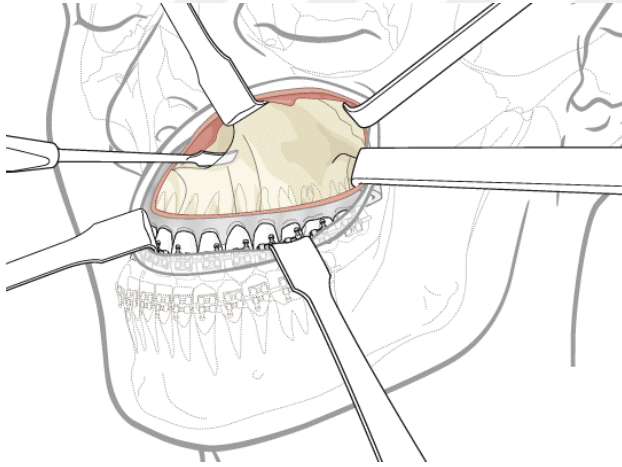
Mandibular dentisyon gerekli transvers ekspansiyon miktarının değerlendirilmesine izin vermesi, ark koordinasyonunun sağlanması ve dental interdijitasyon ile ekspansiyon sonrası relapsın önlenmesi için cerrahi işlemden önce dekompanse edilmelidir. Diş destekli apareyler preoperatif dönemde yerleştirilmelidir ve intraoperatif aktivasyon için aparey anahtarı mutlaka operasyon alanında bulunmalıdır [162]. Kemik destekli palatal distraktör kullanılırsa, distraktör maksillar artikülasyonların ayrımından sonra operasyon sırasında yerleştirilmelidir [137].

Literatürlerde maxillar ve palatal ekspansiyonun sağlanması için çeşitli osteotomi tipleri tanımlanmıştır. Günümüzde sıklıkla subtotal Le Fort I osteotomi ve sagittal osteotomi kullanılmaktadır (Şekil 2.10, Şekil 2.11).



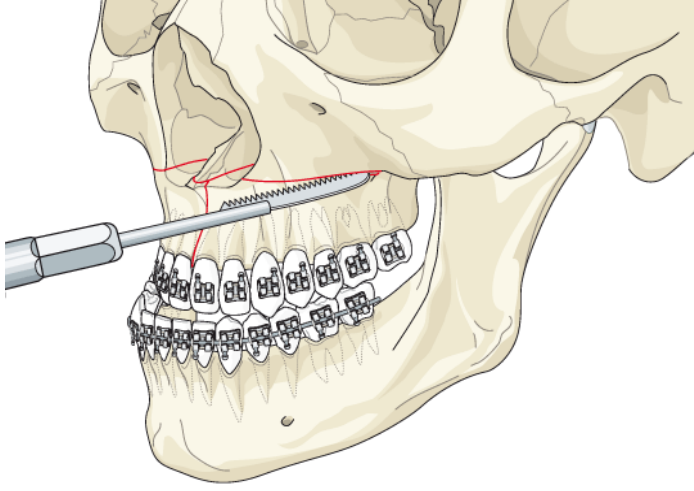
Şekil 2.10, Şekil 2.11: Subtotal Le Fort I Osteotomi

Periost elevatörü burun lateral duvarı ile nasal mukoza arasına yerleştirilir. Eğimli ekartör tüber maksillanın posterioruna yerleştirilir. Diğer aletler dudak ve mukoperiostal flebi ekarte ederek lateral maksillanın açığa çıkarılmasına yardımcı olur (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 : Maksillanın açığa çıkarılması

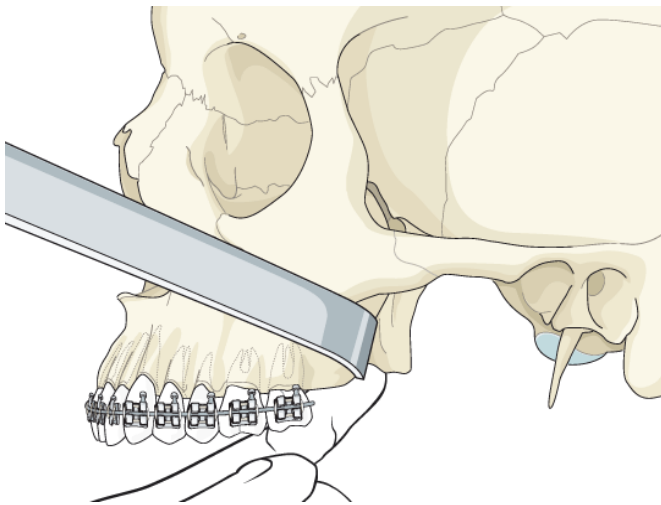
Horizontal osteotomi nazal taban hizası boyunca dişlerin apikallerinden 5 mm uzakta olacak şekilde yapılır (Şekil 2.13)



Şekil 2.13: Horizontal osteotomi

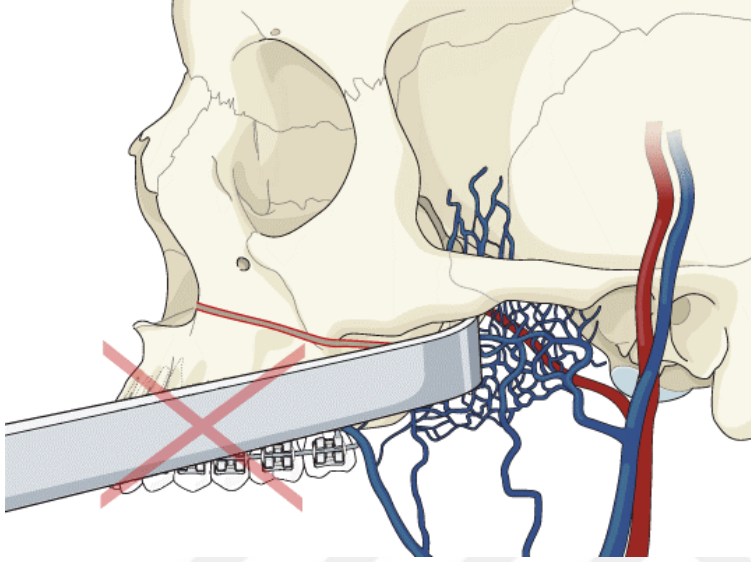
Tuberositaz ve pterigoid proses arasında mediale ve inferiora eğimli pterigoid chisel yerleştirilir. Pterigomaksiller ayrılmayı tamamlamak için mediale doğru osteotoma çekiçle vurulur. Osteotomun olduğu bölge parmakla palpe edilir (Şekil 2.14).

Farklı ekollerde pterigoid kemiğin osteotom ile ayrılması konusunda fikir ayrılıkları vardır. Elde edilmek istenilen hareketin yönüne ve diğer osteotomiler sonucunda kemik segmentlerinin hareket durumuna göre pterigoid kemik ayrılabilir. Çoğu olguda pterigoid kemiğe osteotomi yapmadan da suturen açıldığı görülmektedir.



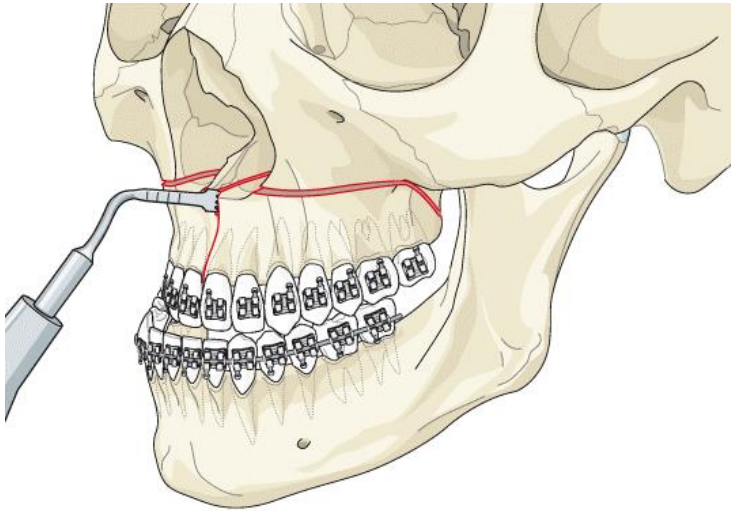
Şekil 2.14: Pterygomaksiller ayrılma

Superior ve posterior yönlendirilmiş osteotom maxillayı pterigoid prosesten güvenli bir şekilde ayırmaz. İnternal maxiller arter ve pterigoid pleksusun kanama riskini artırır (Şekil 2.15).



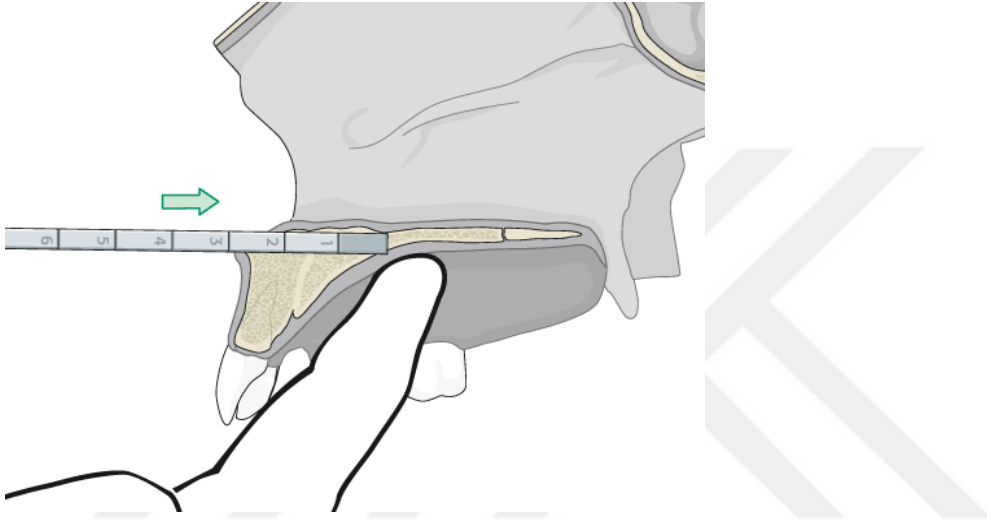
Şekil 2.15: Pterygomaksiller ayrılma sırasında osteotomun yanlış yönlendirilmesi

Sagittal osteotomi genellikle santral dişler arasında yapılır. Santral dişlerin köklerinde iatrojenik hasar oluşturmamak için dış kortekste işaretlemeler yapılır. Bu işlemler sırasında dişlere ve çevre yumuşak dokulara zarar vermemek için ultrasonik cerrahi aletleri kullanılabilir (Şekil 2.16).



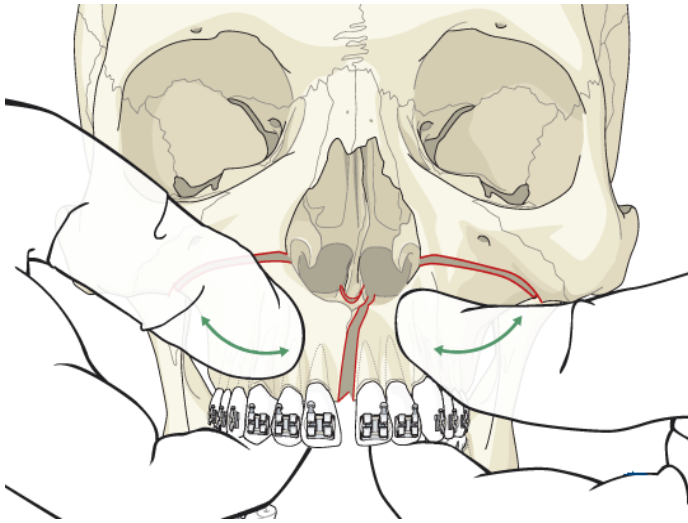
Şekil 2.16: Sagittal osteotomi

Osteotomi alveol ve palatinal boyunca posteriora doğru devam ettirilir. Palatinal mukozaya penetre olunmamasına dikkat edilir. Osteotomun izlediği yol palatinalden parmak ile palpe edilerek kontrol edilebilir (Şekil 2.17). (Kemik destekli apareylerde bunun kontrolü zordur.)



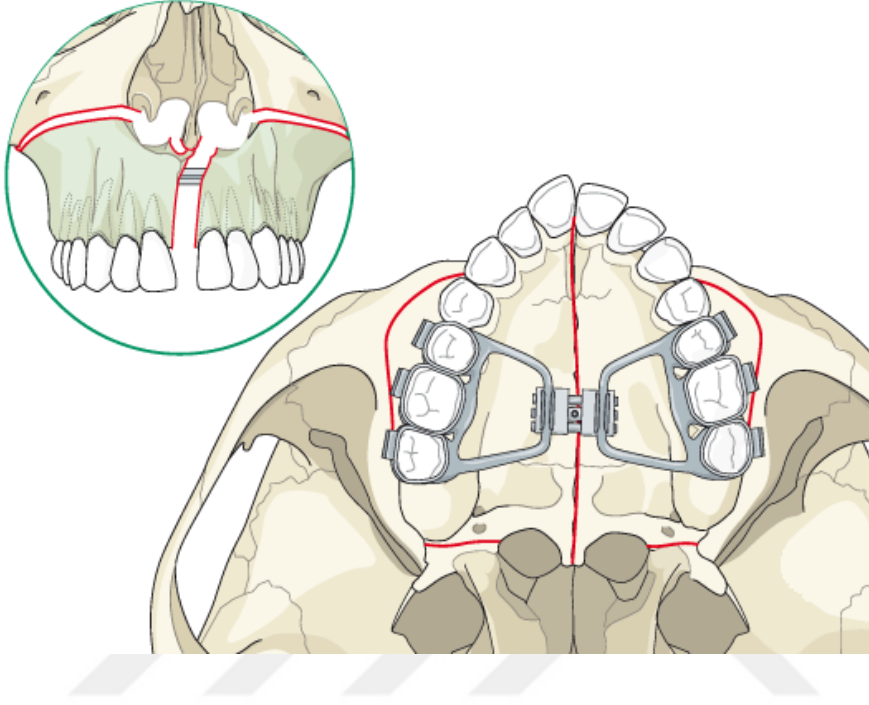
Şekil 2.17: Osteotomun palatinalden parmak ile palpe edilerek kontrolü

Osteotomilerin tamamlanmasından sonra segmentlerin hareketi kontrol edilmelidir (Şekil 2.18).



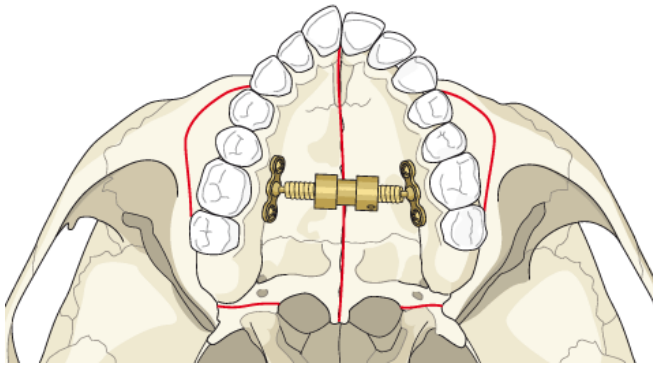
Şekil 2.18: Segmentlerin hareketlerinin kontrolü

Diş destekli apareyler osteotomi hattının her iki tarafında en az 2 dişi içine alacak şekilde yerleştirilmelidir (Şekil 2.19).



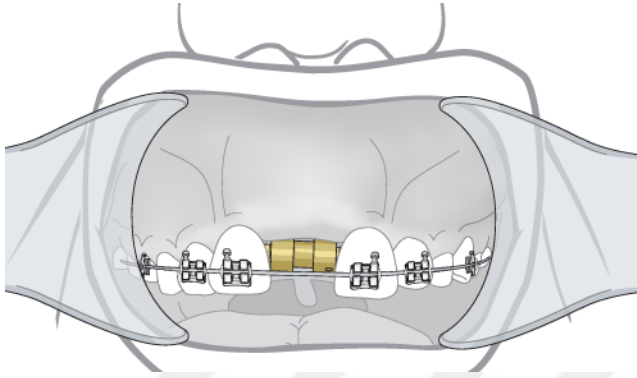
Şekil 2.19: Diş destekli apareyin yerleştirilmesi

Kemik destekli genişletme apareyi palatal osteotominin iki tarafında palatinal vidalar ya da pinlerle sabitlenir. Bilateral simetrik ekspansiyondan emin olmak için aparey aktive edilir (Şekil 2.20). Daha sonra aparey operasyon bölgesi kapatılmadan önce deaktive edilir (başlangıç konumuna getirilir).



Şekil 2.20: Kemik destekli apareyin yerleştirilmesi

Uygun görülen latent dönem sonrası, günde 0.5-1.0 mm oranında distraksiyon sağlanır. Distraksiyon fazı boyunca, osteotomi bölgesinde santral dişler arasında diestema meydana gelir (Şekil 2.21). Ortodontik apareyler ile dişlerin korunmadığı durumda dişlerde rejenerer bölgeye doğru hareket meydana gelir. İstenilen ekspansiyona ulaşıldığında kemik konsolidasyonunun sağlanması için aparey 3-6 ay süre ile ağızda bırakılmalıdır. Distraksiyon apareyinin çıkarılmasında sonra bile, uzun dönem içinde ortodontik apareyler ya da akrilik splintlerle ekspansiyon stabilizasyonu gerekebilir.



Şekil 2.21: Diestema oluşumu

2.4.6. Aparey Aktivasyonu

Literatürlere bakıldığında aparey aktivasyon miktarları ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Çoğu yazar apareyin intraoperatif periyotta aktivasyonunu önermektedir. Böylece apareyin stabilitesinden ve maksillanın her iki yarısındaki direnç alanlarının uzaklaştırıldığından emin olunur. Postoperatif protokoller yazarlar arasında değişiklik göstermektedir. Aktivasyon oranları günde 0.25-1 mm arasındadır. Aktivasyon oranının nasıl belirleneceği konusunda fikir birliği literatürlerde belirtilmemiştir.

Günde 1 mm aktivasyon önerildiğinde SARPE ve uzun kemiklerde gerçekleştirilen distraksiyon osteogenezisi karşılaştırılmıştır. Ancak burdaki fark distraksiyon osteogenezisinde net bir keski hattı mevcutken, SARPE’de orta hat keski sütür bölgesinde ve maksiller kesicilerin periodontal ligamentlerinin yakınındadır.

Cureton ve Cuenin santral kesiciler arasında simetrik alveolar kemik fraktürü sağlanmasına bağlı olarak ekspansiyon oranının belirlenmesini önermişlerdir [156]. Ekspansiyon zamanlaması her hasta için kemik fraktürü simetrisi ve gingival ataşmanın sağlığına bağlı uyarlanması interdental papilla ve komşu gingivanın tedavi sonrası sağlığının korunması açısından önemlidir. Eğer ekspansiyon çok hızlı gerçekleştirilirse segmente maksillanın malunionu ya da nonunionuna neden olur. Aktivasyonun çok yavaş gerçekleştirilmesi ise istenilen ekspansiyonun elde edilmeden önce prematür konsolidasyonuna neden olur.

Cerrahi kortikotomi ve apareyin başlangıç aktivasyonunu latent period adı verilen dinlenme periodu takip eder. Latent periodda kallus oluşumuna izin verilir ancak bu süre konsolidasyon için çok kısa bir süredir [152]. Kallus distraksiyonunun ossifiye ve stabilize yenilenmeyi ve böylece artmış stabilite sağladığı rapor edilmiştir. Çoğu yazar latent dönemin önemli olduğunu vurgular ancak ne kadar süre devam etmesi konusunda görüş birliği yoktur.

Ortodontist, SARPE operasyonundan önce santral kesiciler arasında orta hat kesisine izin verecek yeterli alan olup olmadığını periapikal, oklüzal radyografiler ile değerlendirmelidir. Eğer kökler arası mesafe uygun değilse ameliyat öncesi gerekli mesafe sağlanmalıdır [156]. Dişlerin postoperatif ve tedavi sonrası sağlıklarını korumak için hasta periodontist tarafından düzenli şekilde kontrol edilmelidir. Santral kesiciler arasında gingiva sağlıklı olmalıdır. Ekspansiyon sonrası, geniş orta hat diesteması mevcuttur ve santral kesiciler kontrollü ve yavaş hızla hareket birbirlerine doğru ettirilmelidir. OME uygulanan hastalarda benzer fakat daha küçük bir diestema gözlenir. Literatürlerde SARPE hastalarında orta hat boşluk kapanış hızını değerlendiren belirli bir protokol yoktur. Nadiren, bazı klinisyenler mevcut diestemaya yapay bir diş yerleştirerek; santral kesicilerin birbirlerine doğru hareket etmesine izin vermek amacıyla dişi proksimal yüzeylerden küçültürler.

2.4.7. Retansiyon, Stabilite Ve Relaps

SARPE'nin uzun dönem stabilite ve relapsı literatürlerde detaylı bir şekilde incelenmemiştir. Genellikle, çoğu araştırmada cerrahi ekspansiyonun OME'den daha stabil olduğu vurgulanmıştır [209, 216, 220, 226]. Bazı yazarlar SARPE'de retansiyonun gerekli olmadığını ve ortodontistlerin beklemeden ortodontik tedaviye başlayabileceklerini önermişlerdir [220]. Diğer yazarlar ise ekspansiyondan sonra 2 aydan 12 aya kadar değişen sürede retansiyon süresi önermişlerdir [152, 170, 208, 209, 227].

SARPE için relaps oranı %5-25 arasındadır [228, 229]. Bu oran OME'nin %65 civarındaki relaps oranından oldukça düşüktür [230, 231]. OME'de yüksek relaps oranı iskeletsel olarak olgunlaşmış hastalarda uygulanması ile ilgili olabilir.

Berger ve ark. hem OME hem de SARPE uygun hasta gruplarında karşılaştırılmıştır [228]. OME grubu 6-12 yaş, SARPE grubu 13-35 yaş arası hastaları kapsamaktadır. Yazarlar SARPE ve OME stabilitesinde farklılık bulmamışlardır. Ancak, iki grupta da relaps miktarı ölçülmemiştir. SARPE ile ilgili çoğu çalışma klinisyenin relapsın farkında olması gerektiğini ancak relaps oranının düşük olduğunu vurgular.

2.4.8. Komplikasyonlar

SARPE, sıklıkla yapılan bir operasyon olmasına rağmen postoperatif komplikasyon prevelansı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Araştırmalarda ağrı, hemoraji, enfeksiyon, sinüzit, periodontal kemik kaybı, diş devitalizasyonu, diş kaybı, palatal mukoza ülserasyonu, asimetrik ekspansiyon, ciddi burun kanaması, kafa tabanı kırığında oculomotor sinir parestezisi, ekspansiyon aygıtının dişlerde ekstrüzyona neden olması, nasal septuma zarar verilmesi, periodontal değişiklikler, relaps ve aseptik nekroz, orbital komplikasyonlar gibi daha ciddi sorunlar rapor edilmiştir [232-245].

Literatürlerde SARPE, maksillanın segmental Le Fort I osteotomisi, mandibulada sagittal split osteotomi, ramus vertikal osteotomi gibi ortognatik cerrahi yöntemleri ile karşılaştırıldığında düşük morbidite gösterdiği belirtilmiştir [238-246].

SARPE için belirtilen komplikasyonlar cerrahi komplikasyonlar, dental/periodontal komplikasyonlar ve ekspansiyon apareyi ile ilgili komplikasyonlar olmak üzere 3 grupta incelenebilir (Tablo 2-6).

Postoperatif komplikasyonlar		
Cerrahi komplikasyonlar	Dental/Periodontal Komplikasyonlar	Ekspansiyon apareyi ile ilgili komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> ● Vasküler komplikasyonlar ● Enfeksiyon ● Doku nekrozu ● Nörolojik komplikasyonlar ● Asimetrik komplikasyonlar ● Yetersiz ekspansiyon ● Relaps ● Ağrı 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diş renklemeleri ● Gingival çekilme ● Palatinal doku irritasyonu ● Diş kaybı ● Kök rezorpsiyonu ● Apareyin bağlı olduğu dişlerde ekstrüzyon 	<ul style="list-style-type: none"> ● Apareyin gevşemesi ● Aparey vidasının kırılması veya kilitlenmesi ● Apareyin palatinal yumuşak dokuda travmaya neden olması

Tablo 2-6: Postoperatif komplikasyonlar

2.4.8.1. Nörolojik Komplikasyonlar

Mehra ve Chuah 2005 yılında yayınladıkları çalışmalarında 29 yaşında erkek hastada bilateral nervus lingualis anestezi rapor etmişlerdir [246]. Subtotal Le Fort I osteotomi ile beraber pterigoid proseslerin de ayrılması ile beraber operasyon gerçekleştirilmiştir. Operasyon sırasında pterigoid proses bölgelerinde hemoraji artışı gözlenmiş ve bu kanama Avitene (MedChem ürünü, Woburn, MA) ve Surgicel (Ethicon Inc, Somerville, NJ) hemostatik ajanları ile kontrol altına alınmıştır. İntraoperatif ve erken dönem postoperatif süreçte komplikasyona rastlanmamıştır. Hyrax apareyi ile aktivasyon günde 2 kere 0,5 mm olmak üzere operasyondan 3 gün sonra başlatılmıştır. Kontrol seanslarında hasta bilateral infraorbital bölgede parestezi olduğunu, operasyondan 7 gün sonra yapılan kontrolde 5.günde dilinde uyuşukluk başladığını belirtmiştir. Sonrasında yapılan kontrollerde bilateral infraorbital bölgedeki uyuşukluğun gerilediği, bilateral lingual uyuşuklukta bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Operasyondan sonraki 87. günde lingual parestezide aniden iyileşme gelişmiştir. Yazarlar bilateral paresteziye neden olabilecek iki hipotez ileri sürmüşlerdir. Bunlar; pterigomaksiller bölgedeki hematoma lingual sinir üzerinde basınç ve operasyon sırasında pterigoid proseslerin osteotomisi sırasında lingual anesteziye direkt hasar oluşturulmuş olabileceğidir.

Lingual sinir parestезisi ile ilgili komplikasyonlar dilde yanma duygusu, ağrı, disguzi ve hipoguzidir. Ayrıca dudak ve/veya dilde sıklıkla travmaya, bukkal mukozada gıda birikimine, disfajiye ve sıcak sıvılar dil ve dudakta ile yanmaya neden olabilir [247].

Dilin anterior 2/3'ü, diş etleri, dilin submukozal tabakası eksteroseptif duyarlılıktan sorumlu lingual sinir ile inerve edilir. Lateral pterigoid kasın en alt kısmında lingual sinir, fasiyal sinirin bir dalı olan ve tat duygusundan sorumlu chorda timpani ile birleşir. Lingual sinir sadece chorda timpani liflerini taşır. Lingual sinir hassasiyet, dokunma, termal ve ağrı duyularından sorumlu olsa da bu sinir hasarında tat kaybı ve tükürük akışında azalma meydana gelmez [248].

Pterigoid proses kesisi yapılmayan SARPE operasyonundan sonra Hyrax aparatı vidasının günde iki kez aktive edildiği bir hastada postoperatif 1.günde çift ve bulanık görme rapor edilmiştir. Klinik olarak pitozis, oftalmopleji, anizokori (iki pupilla arasında büyüklük farkının bulunması), sol gözde laterale deviasyon, oculomotor sinirde lezyon gözlemlenmiştir. Bilgisayarlı tomografide (BT) maksiller sinüs arka duvarında sfenoid gövdeyi içeren bir kırık izlenmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda kortikosteroid verilmiştir. 2 ay sonunda pitozis, oftalmopleji, anizokoride klinik olarak gerileme görülmüştür [249].

Williams ve ark. 2004-2008 yılları arasında SARPE yapılmış toplam 120 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada 4 hastada nervus maksillariste uzamış hipoesteziye rastlamışlardır [250].

2.4.8.2. Vasküler Komplikasyonlar

SARPE'de intraoperatif hemoraji kolayca kontrol edilebilir. Ancak sfenoid kemiğin pterigoid proseslerinin yakınındaki yapıların yaralanması ile meydana gelen hemorajiler cerrah tarafından dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir.

Lanigan ve ark. SARPE operasyonu sırasında ve sonrasında pterigoid venöz pleksus ve maksiller arterde meydana gelen ciddi hemorajilerde anterior nazal tamponlama ve/veya pterygomaksiller bölgede hemostatik ajan kullanılabileceğini ayrıca maksiller sinüste tamponlama, kanamaya neden olan damarlarda klemleme,

bağlama ve elektrokoagülasyon, eksternal karotid arterde bağlama ve selektif embolizasyon yapılabileceğini rapor etmişlerdir [235].

Ferreira ve ark. Le Fort I osteotomisinde en çok komplikasyonun pterigomaksiller ayrılma sırasında meydana geldiğini belirtmişlerdir [251].

Betts ve ark. pterigomaksiller ayrılmanın posterior maksiller ekspansiyonun sağlanmasında midpalatal sütünun serbestleştirilmesi kadar önemli olduğunu belirtmişlerdir [162]. Betts ve ark. göre descending palatin arterin zarar görmesi posteriorlardan apertura piriformise osteotomi uzunluğunun azaltılması ile önlenir. Bu değer erkeklerde 35 mm iken kadınlarda 30 mm uzunluğundadır.

Ancak pterigomaksiller ayrılma sırasında SARPE'den sonra meydana gelen hemorajinin kaynağı , maksiller arterin terminal dallarından özellikle posterosuperior alveolar arter ve pterigoid venöz pleksustur. Turvey ve Fonseca pterigomaksiller birleşimin en alt sınırı ile internal maksiller arterin en alt kısmı arasındaki ortalama uzaklığın 25 mm olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle pterigomaksiller ayrım sırasında pterigoid osteotom doğru şekilde konumlandırılmalı ve vasküler yapılara hasar vermemek için anatomik varyasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca yaklaşık 10 mm genişliğinde osteotom kullanılmasını tavsiye etmişler ve descending palatin arterin pterigomaksiller ayrım ve lateral nasal duvar osteotomisi yapılan durumlarda kolayca zarar görebileceğini not etmişlerdir [252].

SARPE'den sonra kanama görülebilecek diğer neden ise midpalatal sütün ayrılması sırasında ya da lateral nasal duvar osteotomisi sırasında nasal mukoza hasarıdır [253].

Bays ve Greco 19 hasta arasından 1 hastada nazal tamponlama ile kanama kontrolünün sağlandığı minör posterior epistaksis ile nazal kanama rapor etmişlerdir [220].

Alpern ve Yurosko hemoraji nedeni ile hastanede kalmasını gerektiren vaka rapor etmişlerdir. Bir vakada Caldwell Luc yaklaşımı ile kanamaya neden olan arteriol sütün ile bağlanmıştır [144].

Dergin ve ark. yaptıkları çalışmada nazal kanama meydana gelen hastalarda kanamanın basit nazal tampon ile kontrol edildiği belirtilmiştir. Bir hastada 8. günde aşırı postoperatif postnazal kanamaya rastlanmıştır. Kanama miktarının fazla olmadığı

ancak devamlı olması nedeni ile kontrolünün zor olduğunu ancak anterior ve posterior nasal tamponlama ile kontrolünün sağlandığını belirtmişlerdir. Ayrıca 8. güne kadar intraoperatif ya da postoperatif kanama izine rastlanmamıştır. Dolayısıyla kanamanın genişletme esnasında venöz pleksus hasarı ya da inferior nazal mukoza ruptürü, major palatin arter hasarı olabileceği belirtilmiştir. Ekspansiyon esnasında segment ya da keskin sivri kenarların bu dokuları lasere etmiş olabileceği düşünülmüştür [254].

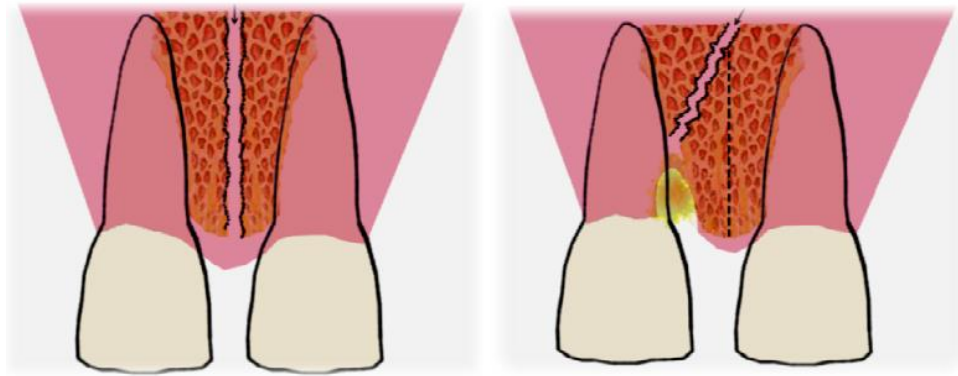
Mehra ve ark. sfenoid kemiğin pterigoid proseslerinde yapılan osteotominin SARPE'de hemoraji riskini arttırdığını vurgulamışlardır [233]. Bu bölgede, majör hemorajiye neden olabilecek pterigoid venöz pleksus ve maksiller arter gibi büyük çapta kan damarları ve dalları bulunmaktadır. Mehra ve ark. yaptıkları çalışmada 25 yaşında erkek hastada SARPE sonrası 11. günde posterior orofarengeal bölgeden açık kırmızı renkte kanama şikayeti ile kliniğe başvurmuştur. Hastanın vital bulguları, tansiyon 109/54 mmHg, kalp atış hızı 124 bmp ve vücut sıcaklığı 36.8 °C olarak kaydedilmiş ve laboratuvar testlerinde trombosit sayısı 226,000/mL, hematokrit %37 ve hemoglobin 12.3 mg/dL olarak izlenmiştir. Epistaksiste lokal kanama kontrolü Surgicel ve Avitene kullanılarak sağlanmaya çalışılmış ama başarısız olunmuştur. Anterior ve posterior nasal tampon kullanılması da hemoraji kontrolünde başarısız olmuştur. Hasta hipotansif duruma getirilmiş ve 30 dakika aralıklarla 3L kristalloid infüzyon sıvı replasman tedavisine başlanmıştır. Daha sonra hasta kanama nedeninin anlaşılması için ameliyathaneye alınmıştır. Entübasyondan sonra hipotansif genel anestezi altında Foley kateterli anterior ve posterior nasal tamponlar yerleştirilmiş ve hemostaz sağlanmıştır. Laboratuvar testleri hematokrit %16.3 ve hemoglobin 5.8 mg/dL olarak kaydedilmiştir. Hasta yoğun bakım ünitesine entübe şekilde alınmıştır. Dört ünite eritrosit transfüze edilmiş ve Unasyn (ampisilin/sulbaktam) uygulanmıştır. Ertesi gün hasta stabil şekilde ekstübe edilmiştir.

Li ve ark. segmental Le Fort I osteotomisi ve bilateral posterior maksillada damak genişletici apareyin kullanılması sonucu hastada görüş keskinliğinin kaybolmasına ve proptozise neden olan orbital kompartman sendromu geliştiğini rapor etmişlerdir [249]. Retrobulbar hemoraj teşhisi ile hastada lateral kantotomi operasyonu yapılmış ve yüksek konsantrasyonlarda IV steroid (metil prednizol 30mg/kg ilk uygulamada ve sonraki 3 gün 15mg/kg dozda) verilmiştir. Ayrıca, beta blokör timolol maleat topikal uygulanmış ve diüretik asetazolamin verilmiştir. Hasta 4 günün sonunda daha iyi

durumda olmasına rağmen sol gözde görme kaybı meydana gelmiştir. SARPE sonrası retrobulbar hematomu 2 ana neden bağlamışlardır. Bunlar; pterigoid prosesin tamamlanmamış osteotomisinin cerrahi manipülasyon sırasında ekstra güç kullanılması ya da geniş mesafelerde güçleri ileten genişletme apareylerinin kullanılmasıdır.

2.4.8.3. Dental ve Periodontal Komplikasyonlar

SARPE’de orta hat kesisi için alveolar proses klivajı tamamlandıktan sonra iki tür fraktür meydana gelebilir. Bunlardan biri intermaksiller suture boyunca uzanan ve maksilla orta hattı ile simetrik fraktür, diğeri ise diş kökü boyunca bir kısmından ya da tümünden itibaren meydana gelen asimetrik fraktürdür (Şekil 2.22) [251]. Fraktüre bağlı olarak, genişletici apareylerde farklı aktivasyonlar gösterilmiştir ve ayrıca aktivasyon protokolüne bağlı olarak, fonksiyon kaybına neden olan diş kaybına kadar değişen derecelerde estetik komplikasyonlar oluşabilir [255].



Şekil 2.22: Orta hat fraktür şekilleri

Maksiller alveolar prosesteki bu tip asimetrik fraktürlerin önüne geçmek için bazı yazarlar operasyon öncesi bazı kriterlerin izlenmesi gerektiğinden bahsetmiştir. Maksiller santral diş kökleri arasındaki mesafe periapikal ya da oklüzal grafiiler ile incelenmelidir. Eğer bu mesafe yetersiz bulunursa, ortodontik olarak kökler diverjan duruma getirilmelidir. Bu prosedür yaklaşık 3-4 ay sürmektedir [156].

Literatürlerde postoperatif periyotta genişletme apareyi aktivasyonu için çeşitli protokoller bulunmaktadır. Bazı yazarlar günde 1mm (4 defa ¼ tur) aktivasyonu önerirken, diğeri hala günde 0,25 mm (1 defa ¼) aktivasyonu önermektedirler [208, 209, 220, 226, 256].

Genişletme apareyinin aktivasyonu operasyon sırasında oluşturulan/oluşan fraktüre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Alveolar proseste simetrik fraktür olan vakalarda istenilen boşluk elde edilene kadar tam tur ($\frac{1}{2}$ tur sabah, $\frac{1}{2}$ tur gece) aktivasyon önerilir.

Asimetrik fraktür olan vakalarda birer gün ara ile $\frac{1}{2}$ tur (1 gün ara ile $\frac{1}{4}$ tur sabah, $\frac{1}{4}$ tur ertesini gün akşam) aktivasyon önerilir. İstenmeyen sonuçlar doğmaması için vaka dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Periodontal hasar oluşumu gözlenirse, aktivasyona son verilebilir ya da periodontal iyileşme sağlanana kadar beklenebilir [255].

Operasyon ncesi yapılmış çoğu hata operasyon sırasında ya da sonrasında komplikasyonlara neden olabilir. Bunlar doğru olmayan ortodontik hazırlık, maksiller alveolar prosesteki asimetrik fraktür, maksiller yetersizlikteki yanlış teşhis, uygun olmayan genişletme apareyi seçimi ve uygulanması gibi hatalardır. Diş destekli apareylerden farklı doku destekli genişletme apareyleri doku nekrozlarına ve temizliği engellemesi nedeni ile enfeksiyona neden olabilir [257].

Bazı yazarlar osteotomi alanına yakın dişlerin kaybını, diş mobilitesini, postoperatif enfeksiyonu, sütur dehisensini, dişlerdeki vitalite kaybını, eksternal kök rezorpsiyonunu, papiller çekilmeyi ve kalıcı kemik defektlerinin oluşmasını fraktür oluşumuna bağlamaktadır [235, 258] .

SARPE hastada gingivitis, periodontitis ya da st santral dişler etrafında kemik kaybı varsa periodontal tedavi sağlanana kadar kontrendikedir. Bu nedenle periodontal sağlık önemlidir.

Williams ve ark. 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 18 hastada dental ve periodontal problemlerle karşılaşmışlardır. 12 hastada santral dişler arasında gingival çekilmeye, bazı hastalarda ise santral dişler arasında periodontal kemik kaybına rastlamışlardır [250].

Gauthier ve ark. SARPE'nin periodontal dokular üzerindeki etkisini 6 aylık postoperatif takipte klinik ve bilgisayarlı tomografi ile araştırmışlardır. Klinik lmlerde SARPE'nin periodonsiyum üzerinde çok hafif zararlı etkileri olduğu

sonucuna varmışlardır. Ancak radyografik verilerin 6 ay boyunca önemli değişimler gösterdiğini iddia etmişlerdir [259].

Seeberger ve ark. 31 hastada diş destekli ekspansiyon aygıtlarının destek dişlerde, sert damakta ve alt nazal pasajda neden olduğu değişiklikleri değerlendirmişlerdir. 3 aylık takip süresinde gingival çekilme ya da kemik fenestrasyonuna rastlamamışlardır [260].

Sygouros ve ark. periodontal sağlığı zayıf bireylerde pterigomaksiller ayrımın yapılmasını önermişlerdir [261].

SARPE öncesi santral dişler arasındaki interdental mesafe alveolar prostekteki asimetrik fraktür oluşumunu minimize edebilmeli ve osteotomiye kolaylaştırmalıdır. Aksi halde tedavisi zor periodontal komplikasyonlar meydana gelebilir. Maksiller santral kesiciler arasındaki interdental mukozanın değerlendirilmesinde dikkatli postoperatif hasta takibi önemlidir. Bu bölgenin kırmızı olması tamir sürecinin devam ettiğini gösterir. İnterinsizal alanda ekspozite kemik bulunması durumunda genişletme apareyi aktivasyonu doku tamirine müsaade etmek için ertelenebilir ya da azaltılabilir. Böylece alveolar kemik krest kaybı önlenmiş olur [257].

SARPE, OME ile karşılaştırıldığında sütür direnci azaltılacağı ve buna bağlı olarak kemik bloğunun tek parça hareketi sağlanacağı için periodontal dokularda daha az hasar oluşturur. Böylece, genişletme için desteği dişlerden sağlanacağı OME’de periodontal ligament hasarı, kemik rezorpsiyonu ve uzun dönemde dişlerde mobiliteye neden olacaktır [152].

Literatürlerde SARPE operasyonun neden olduğu nekroza rastlanmamıştır. Yine de, palatinalde genişletme apareyi ya da fazla aktivasyon nedeniyle küçük nekrotik alanlar görülebilir. Haas apareyi palatinal destekli akrilik plakalar içerdiğinden yakın kontrol gerektirmektedir. Ancak Hyrax apareyi sadece dişlerden destek alır ve doku ile temastan kaçınılmış olur. Temizlenmesi Haas apareyinden daha kolay olduğundan risk faktörleri azalmış olur [257].

Silva ve ark. yaptıkları çalışmada SARPE operasyonu geçiren 114 hastanın %30’unda postoperatif komplikasyon geliştiğini rapor etmişlerdir. Enfeksiyon başlıca

komplifikasyon olarak rapor edilmiş, 6 hastada epistaksis nasal tamponlama ile tedavi edilmiştir. 6 hastada unilateral ekspansiyon görülmüş ve 2 hastada tekrar operasyon gerekmiştir [251].

Bir diğer postoperatif komplifikasyon yetersiz ekspansiyondur. Grossi ve ark. postoperatif süreçte transvers genişliğin ve ark şeklinin sağlanması %20-30 orasında relaps bildirmişlerdir [251]. Bu nedenle, başbaşa kapanış ya da posterior çapraz kapanış ile sonuçlanan yetersiz ekspansiyonu önlemek adına fazla ekspansiyon yapılması önerilmiştir [146].

Postoperatif komplifikasyonların önlenmesi açısından cerrahiden önce maksiller santral dişler arasındaki gingival sağlık, maksiller santral diş kökleri arasındaki mesafe, sondlama derinliği, iyi oral hijyen gibi bazı parametreler kaydedilmelidir (Tablo 2.7) [156].

Fraktür tipi	Gingival sağlık	Aktivasyon	Takip
Simetrik	İyi	Her gün 1 tam tur	Haftalık
Simetrik	Kötü	Gingival iyileşme beklenir (7-10 gün) 2 günde 1, 1 tam tur	Haftalık
Asimetrik	İyi	2 günde 1, 1 tam tur (1 gün aralıkla)	2-3 günde 1
Asimetrik	Kötü	Gingival iyileşme beklenir (7-10 gün) 2 günde 1, 1 tam tur (1 gün aralıkla)	2-3 günde 1

Tablo 2.7: Genişletici aparey aktivasyon protokolü (Yalnızca gingival sağlık ve alveolar krest fraktürü göz önünde bulundurulmuştur.)

Alveolar krest fraktürü ve gingival sağlık parametreleri genişletme apareyi aktivasyon protokolünü belirlemede önemlidir. Eğer fraktür simetrik ise 7 gün boyunca günde 1 tam tur aktivasyon önerilmektedir. Fraktür asimetrik ise 4 gün boyunca 2 günde bir ½ tur aktivasyon önerilir (Tablo 2.8) [255]. Eğer periodontal hasar varsa aktivasyona ara verilir ve doku iyileşmesi beklenir.

Fraktür tipi	Aktivasyon	Takip
Simetrik	Her gün 1 tam tur	Haftalık
Asimetrik	2 günde 1, ½ tur	4 gün

Tablo 2.8: Genişletici aparey aktivasyon protokolü (Yalnızca alveolar krest fraktürü göz önünde bulundurulmuştur.)

Ayrıca literatürlerde ekspansiyon apareyi ile ilgili özellikle kemik destekli apareylerde gevşeme, vida kırılması veya kilitlemesi, apareyin palatal dokularda travmaya neden olması gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir [188, 229, 233, 246].

Kalıcı körlük ile sonuçlanmış orbital kompartman sendromu [249], bilateral lingual anestezi [246], nazopalatin kanal kisti [262] ve geçici göz yaşarması [254] gibi çok fazla karşılaşılmayan komplikasyonlar da bildirilmiştir. Diğer cerrahi tekniklerde olduğu gibi SARPE risklerden bağımsız değildir ve uygun sonuçlar elde etmek için dikkatli uygulama ve planlama gerekir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırma için veriler İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniği arşivinden elde edilmiştir. Diş dizisindeki bozukluk nedeni ile ortodonti kliniğine başvuran ve transvers maksiller yetersizlik tanısı konularak ‘İstanbul Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniği’ne yönlendirilen, 2013- 2015 yılları arasında genel anestezi altında SARPE operasyonu yapılan tüm hasta verileri kullanılmıştır.

Tüm hasta dosyalarında operasyon öncesi genel anestezi değerlendirme formu, genel anestezi bilgilendirme formu, tedavi olur formu, preoperatif ve postoperatif hemogram, PT, aPTT, INR değerleri, cerrahi operasyon süresi, alkol-sigara kullanımı, ASA sınıflaması, geçirilmiş operasyonlar, operasyona engel olabilecek sistemik hastalıklar, alerjik durumlar, yaş, cinsiyet, kilo gibi demografik bilgiler, intraoperatif kanama miktarı ölçümleri, cerrahi alan kalitesi, kan transfüzyonu gerekip gerekmediği ve komplikasyonlar mevcuttu.

Operasyonlar aynı cerrahi ve aynı anestezi ekibi tarafından aynı cerrahi prosedür ile gerçekleştirilmiştir. Operasyon sırasında kanama miktarı ölçümü her hastada aynı şekilde hesaplanmış ve kayıt edilmiştir.

Her hastada yüksek absorbe gücü olan X-Ray iplikli olarak üretilen gazlı bezler ve 1000 cc serum fizyolojik irrigasyon kullanılmıştır. Cerrahi işlem sırasında kesi yapan aletin soğutulmasında kullanılan serum fizyolojik irrigasyonu ve cerrahi operasyon süresince oluşan kanama, çekiş gücü yüksek aspiratörde toplanmıştır. Aspiratörde ölçümü yapılan sıvı değerinden kullanılan serum fizyolojik irrigasyon değerinin çıkarılması ile oluşan sonuca gazlı bezlerin absorbe ettiği kanama miktarı eklenince toplam kanama miktarı elde edilmiş ve kayıt edilmiştir.

Son aşamada arşivdeki kayıtlarda mevcut olan kanama miktarları, operasyon öncesi ve sonrası hemogram değerleri araştırmacı hekim tarafından değerlendirilmiş, antikoagülan kullanımı olan hastaların çalışma grupları içine dahil edilmemesine karar verilmiştir.

Tüm bu değerlendirmelerin sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.1. Sarpe Operasyonunun Gerçekleştirilmesi

Genel anestezi altında opere edilecek hastalar operasyon öncesi 8 saat aç kalmaları istenmiştir. Genel anestezi 2,5mg/kg propofol (1g/100 mL Propofol®, FRESINUS) ile başlatılmış ve IV 0.6 mg/kg rokuronyum bromid (50 mg/5 mL Esmeron®, ORGANON) enjeksiyonu ve inhaler anestezik sevofluran (%100 250 mL Sevorane®, ABBIVE) ile genel anestezinin devamı sağlanmıştır.

Sefazol (1gr Iespor®, I.E.Ulagay), metilprednisolon (250 mg Prednol-L®, Mustafa Nevzat) ve 10 mg/kg traneksamik asit (%10 2,5 mL 250 mg Transmine®, Fako) operasyon başlamadan hemen önce IV olarak uygulanmıştır.

Intraoperatif monitörizasyonda elektrokardiyogram takibi, end-tidal karbondioksit ölçümü, pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu ölçümü, arteriyel tonometre ile sürekli arteriyel kan basıncı ölçümü izlenmiştir.

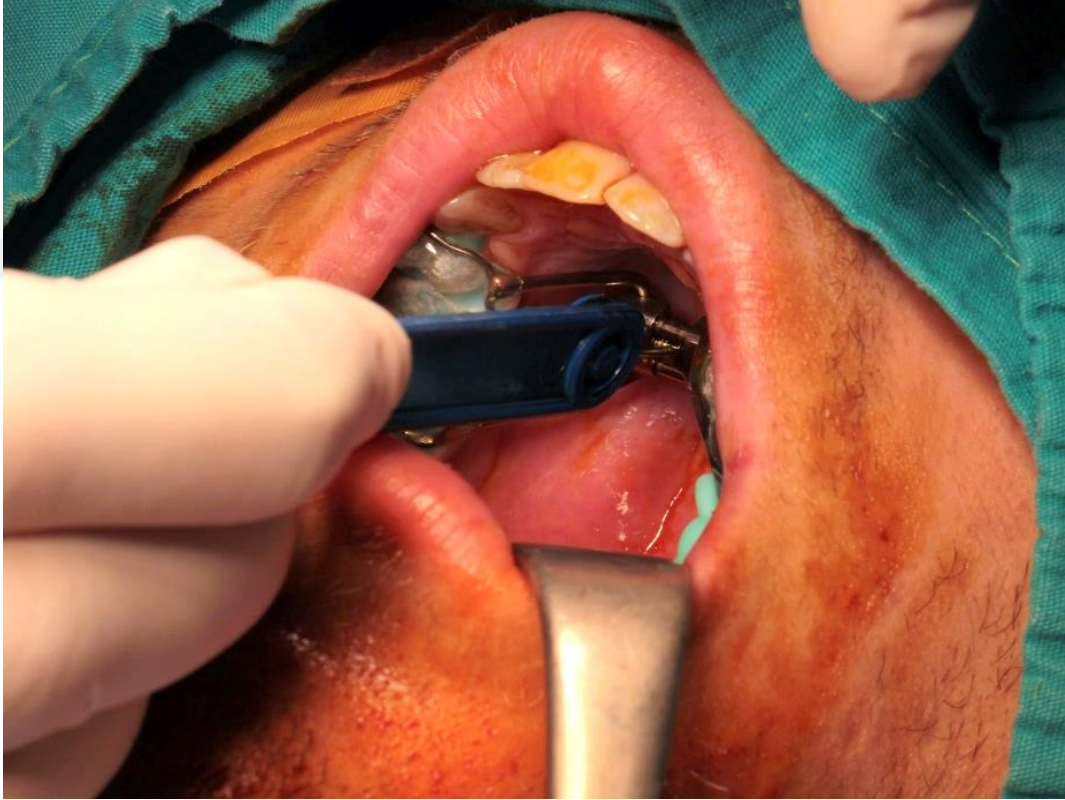
Cerrahiye başlamadan önce %10 Povidon iyodin poliyot kompleksi (Poviodeks Antiseptik®, TIP KİM SAN) ile operasyon bölgesi dezenfekte edilmiştir. Planlanan osteotomi ve insizyon hattı boyunca hemostazı sağlamak için bölgenin 40mg artikain hidroklorür, 0.012mg epinefrin hidroklorür içeren solüsyon (Ultracain® D-S Forte, Sanofi) ile lokal anestezisi sağlanmıştır.

Operasyon sonunda 2 segmentin birbirinden bağımsız hareketlerinin sağlanması için aparey operasyon öncesi aktive edildi (Şekil 3.1). (Diş destekli apareyler cerrahi öncesi ortodontistler tarafından ağız içine yerleştirilir. Kemik Destekli apareyler ise cerrahi sırasında cerrah tarafından ağız içine yerleştirilir.) 1.molarlar arasında uzanan tam kalınlıklı sulkuler maksiller vestibüler insizyon yapıldı. (Şekil 3.2, 3.3, 3.4).

Subperiostal diseksiyon ile maksillanın lateral yüzeyleri tamamen açığa çıkarıldı ve interdental osteotominin planlandığı bölgede (genellikle orta hat) atake gingiva minimal şekilde kaldırıldı (Şekil 3.5, 3.6, 3.7, 3.8).

Periostun dikkatli bir şekilde elevasyonundan sonra periost elevatörü burun lateral duvarı ve nazal mukoza arasına yerleştirildi ve nazal mukoza dikkatlice eleve edildi (Şekil 3.9, 3.10). Serum fizyolojik irrigasyonu altında tur motoru piyasemenine takılı frez ile nazal taban boyunca diş köklerinin apikallerinden 5 mm uzakta olacak şekilde horizontal osteotomiler yapıldı (Şekil 3.11, 3.12, 3.13). Horizontal osteotomiler tamamlandıktan sonra sagittal osteotomi yapılmadan önce santral dişler arası, orta hatta diş korteks üzerinde işaretlemeler yapıldı. (Şekil 3.14) Osteotomi alveol ve palatinal boyunca posteriora doğru devam ettirildi (Şekil 3.15).

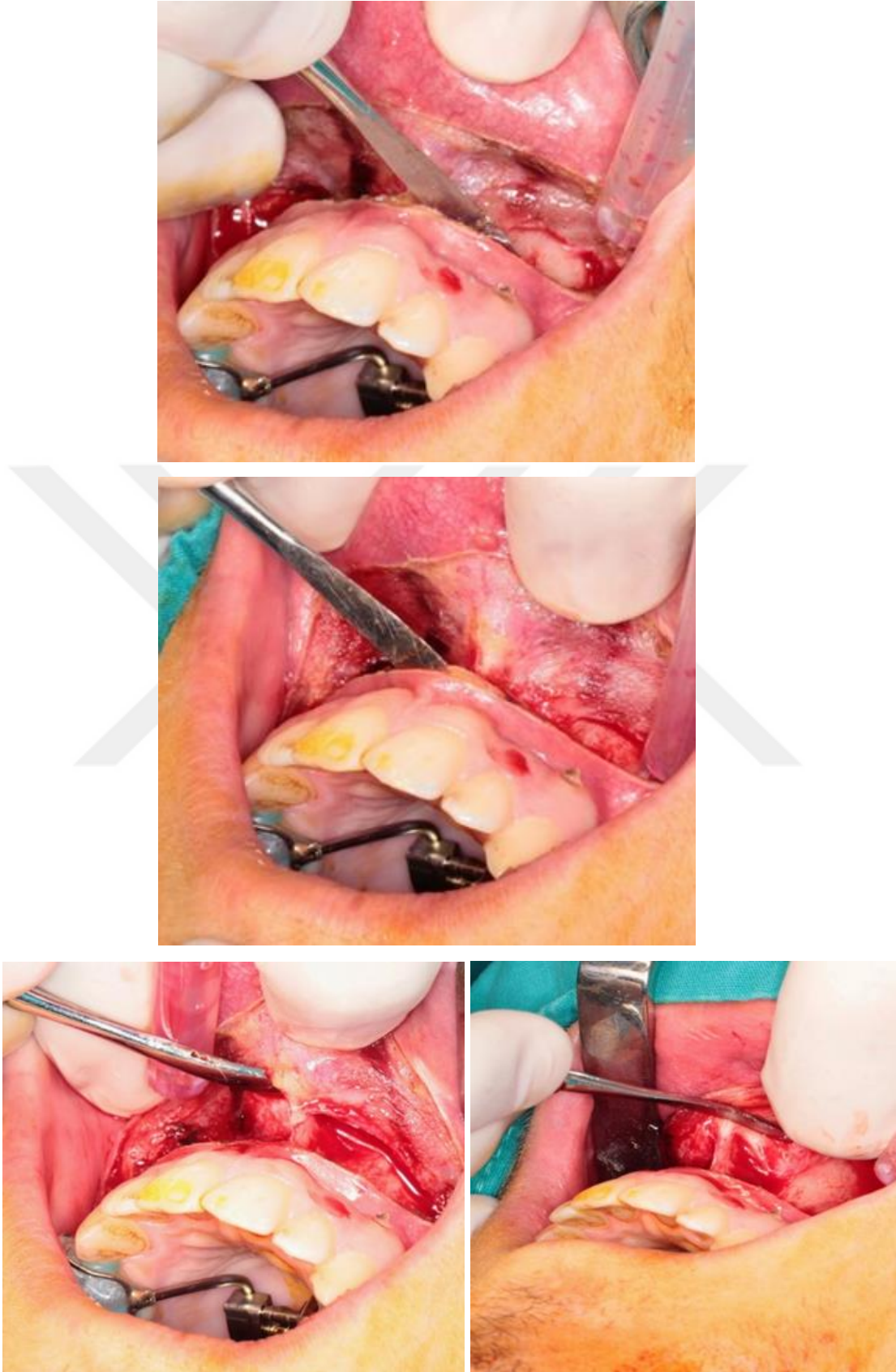
Osteotomun izlediği yol, palatinal mukozaya penetrasyonun önlenmesi için, palatinalden palpe edilerek kontrolü sağlandı. Segmentlerin birbirinden bağımsız hareketleri elde edildikten sonra aparey ilk konumuna getirilerek deaktive edildi. (Şekil 3.16, 3.17, 3.18) Operasyon bölgesi rezorbe suture (3.0 Vicryl® poliglaktin 910 , Ethicon) ile primer olarak kapatıldı.(Şekil 3.19, 3.20)



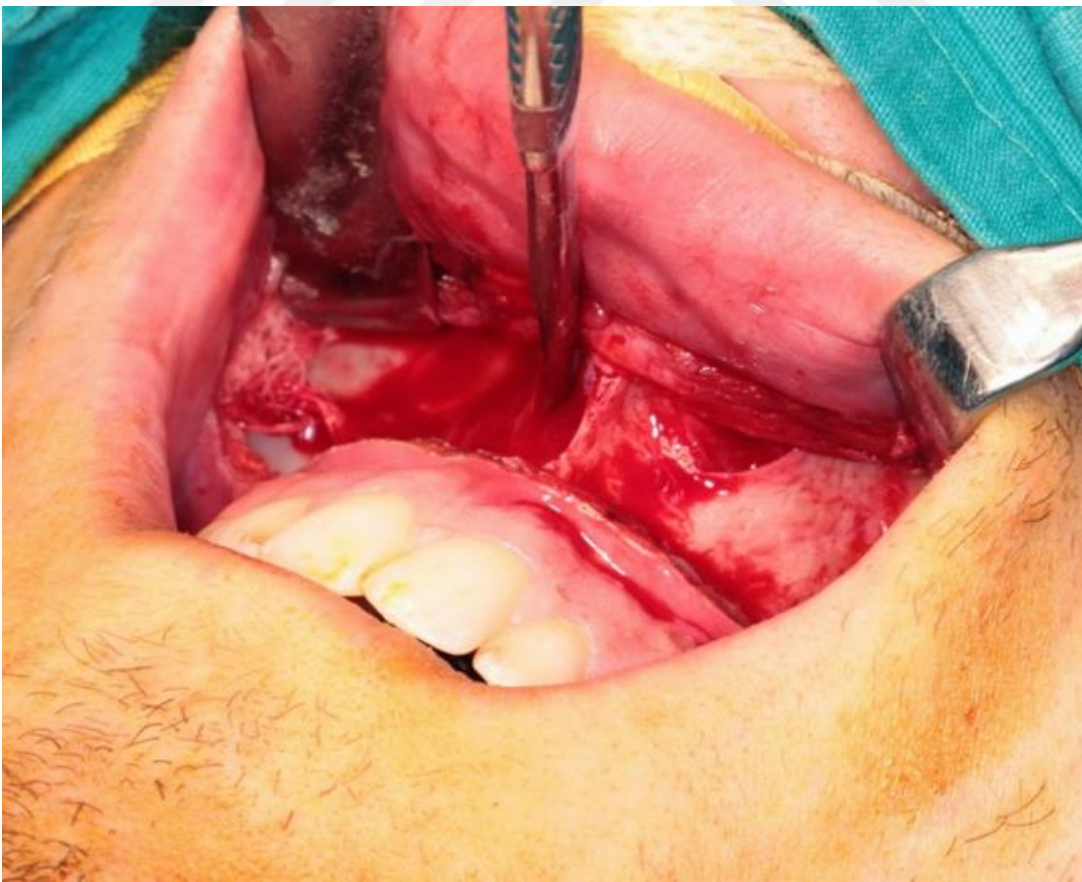
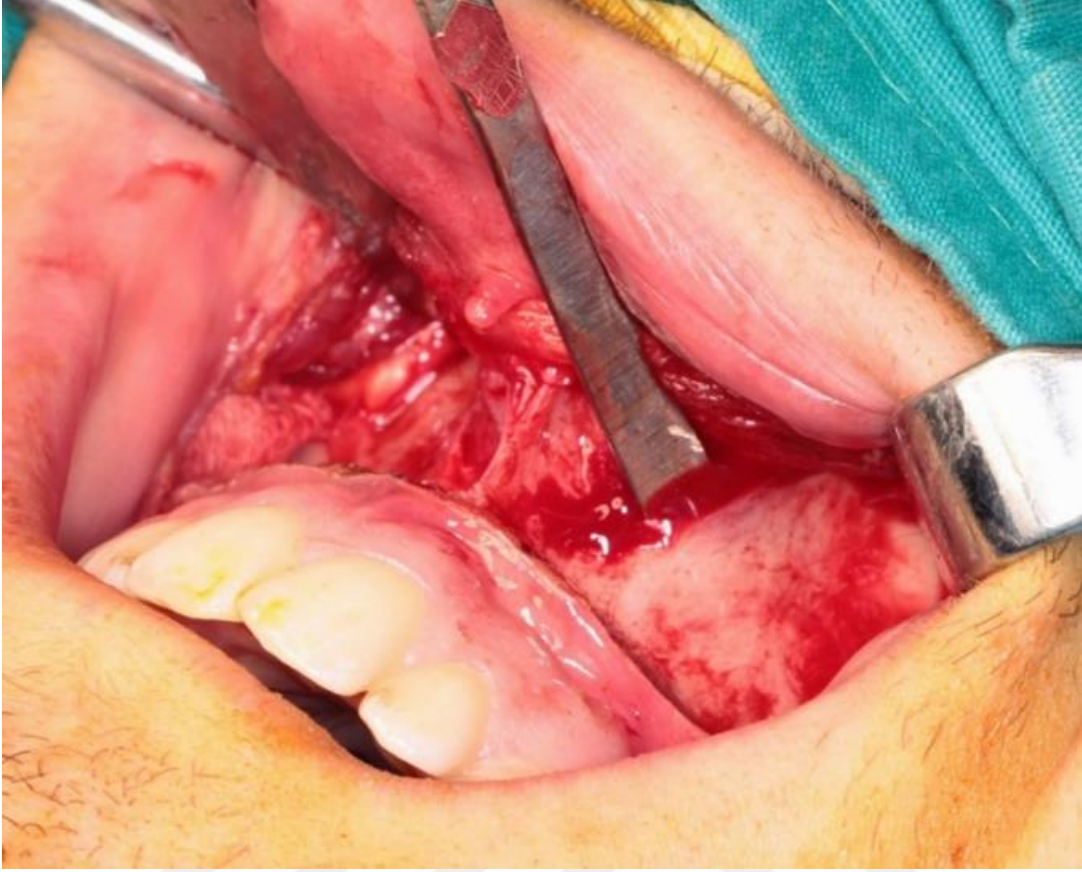
Şekil 3.1: Diş destekli apareyin operasyon öncesi aktivasyonu



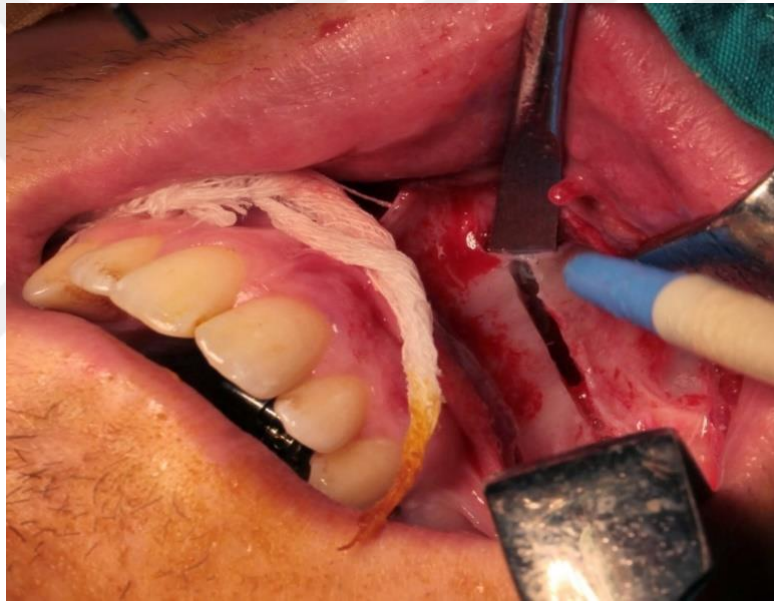
Şekil 3.2, 3.3, 3.4: Tam kalınlıklı sulkuler maksillar vestibüler insizyon



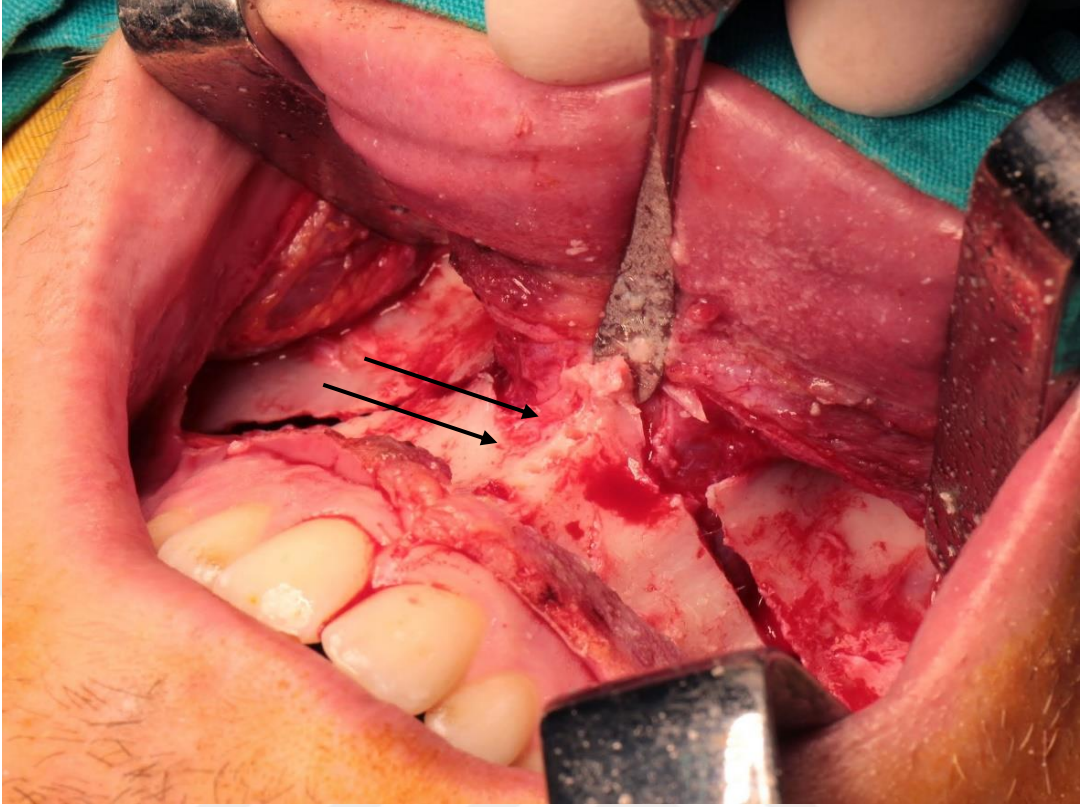
Şekil 3.5, 3.6, 3.7, 3.8: Subperiostal diseksiyon ile maksilla lateral yüzeylerin açığa çıkarılması



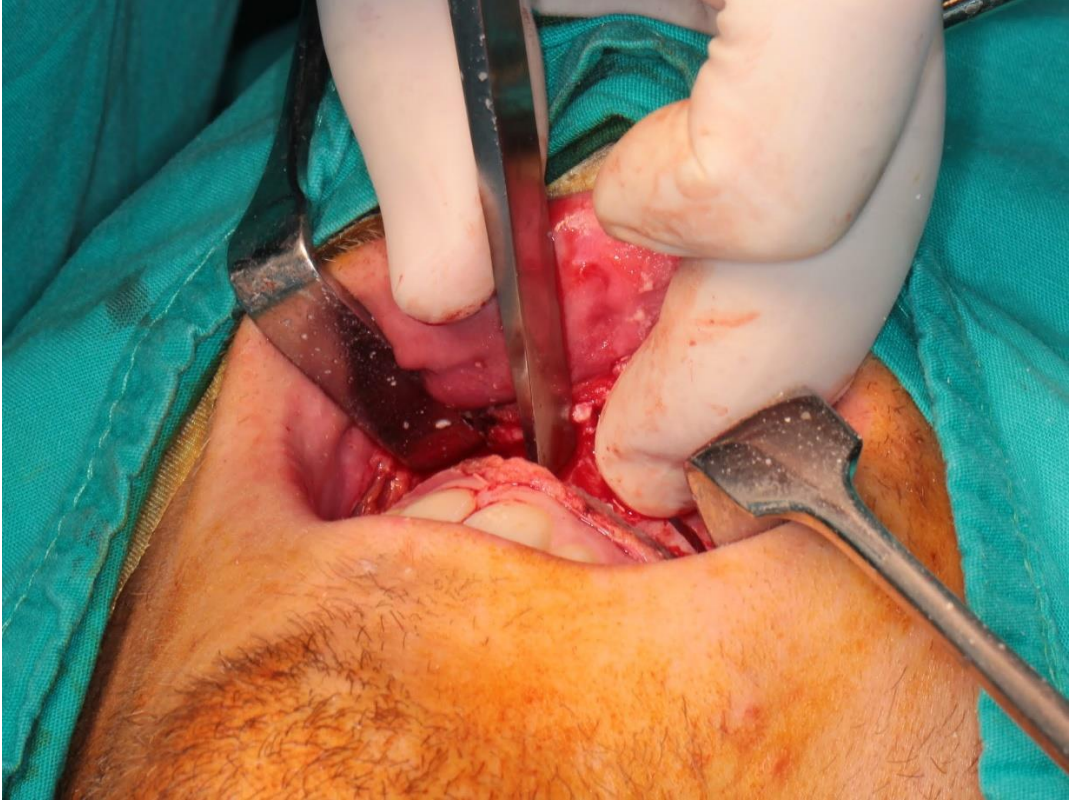
Şekil 3.9, 3.10: Nazal mukoza elevasyonu



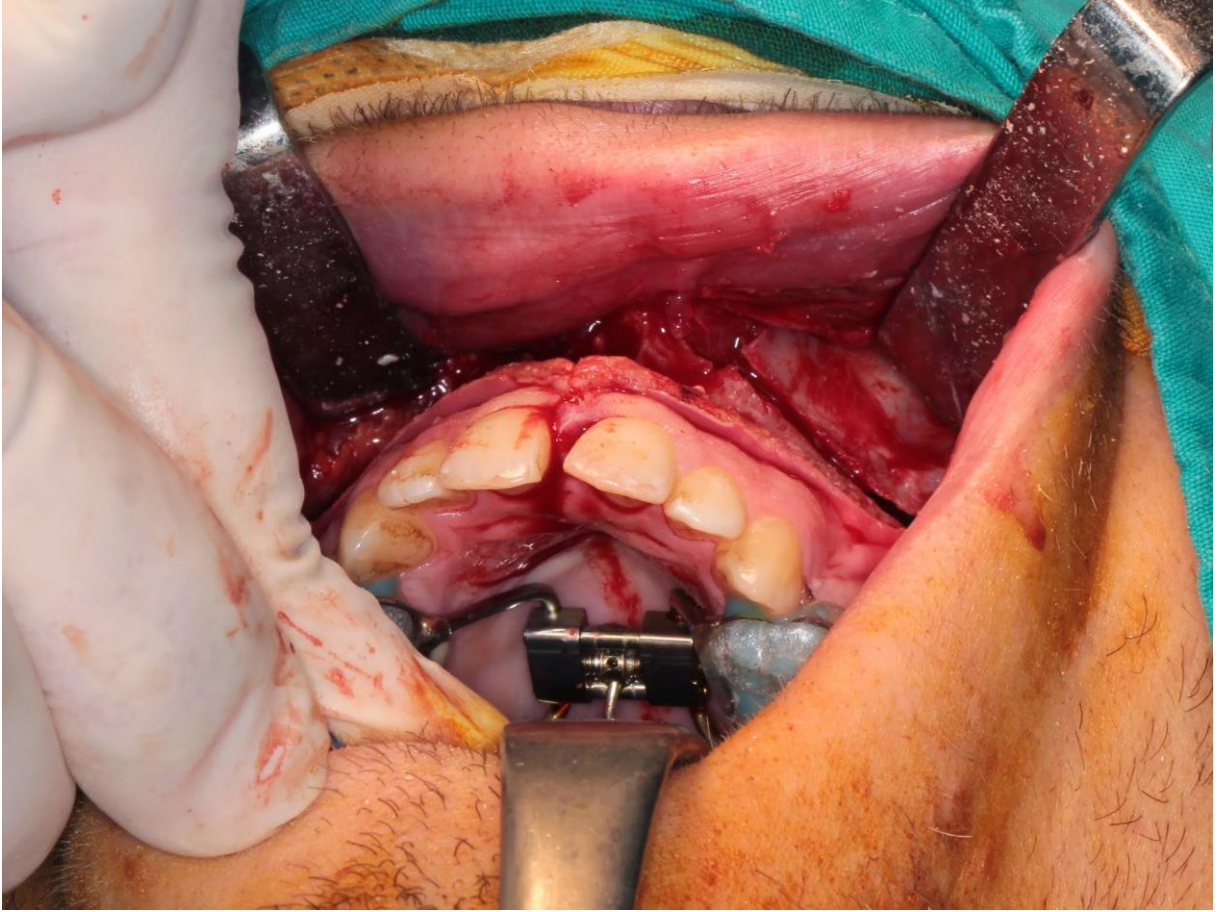
Şekil 3.11, 3.12, 3.13: Horizontal osteotomiler



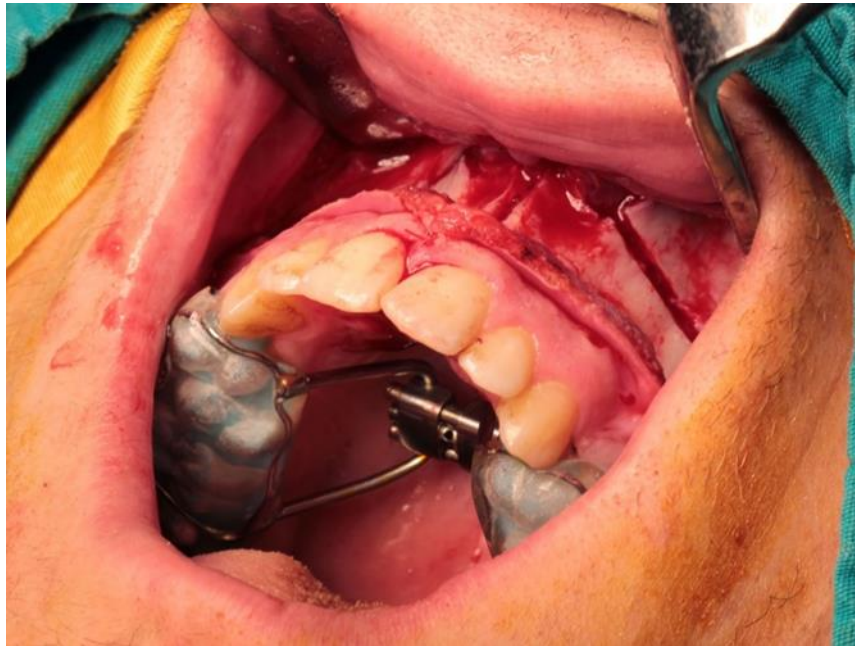
Şekil 3.14: Santral dişler arası, orta hatta dış korteks üzerinde yapılan işaretlemeler (oklarla gösterilmiştir.)



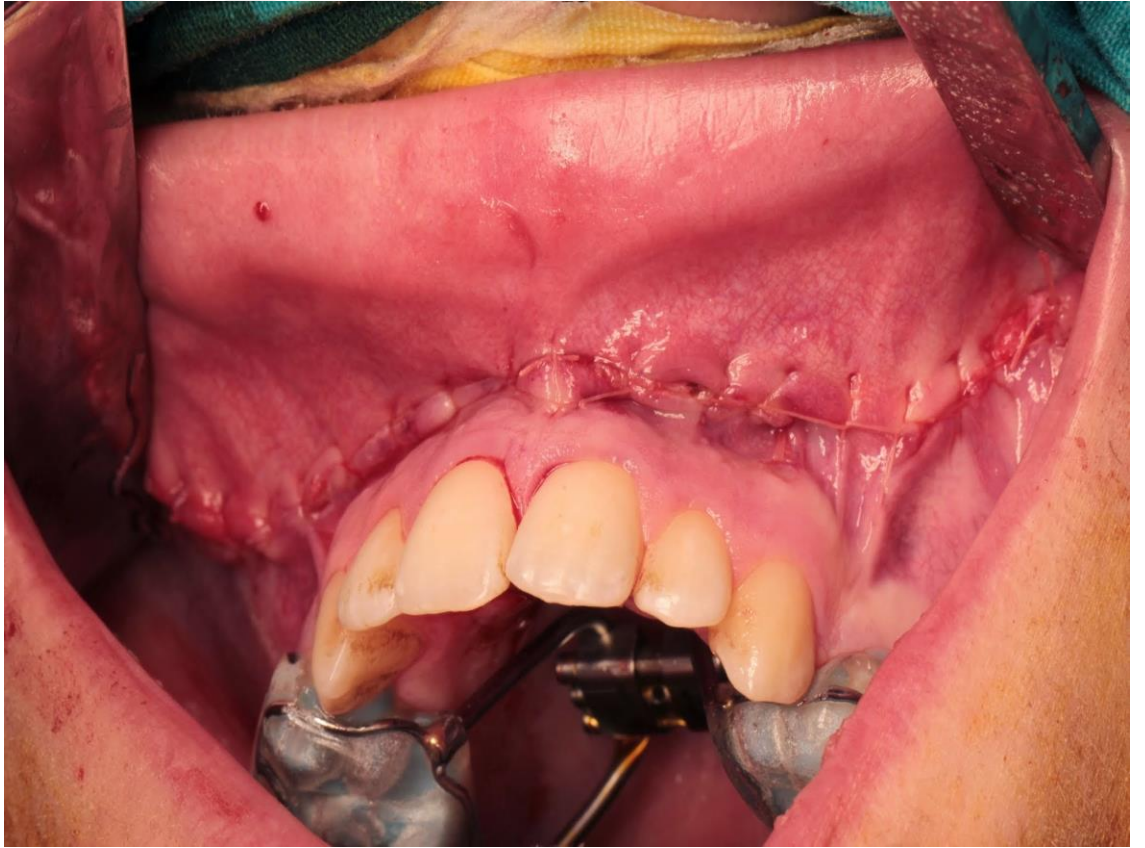
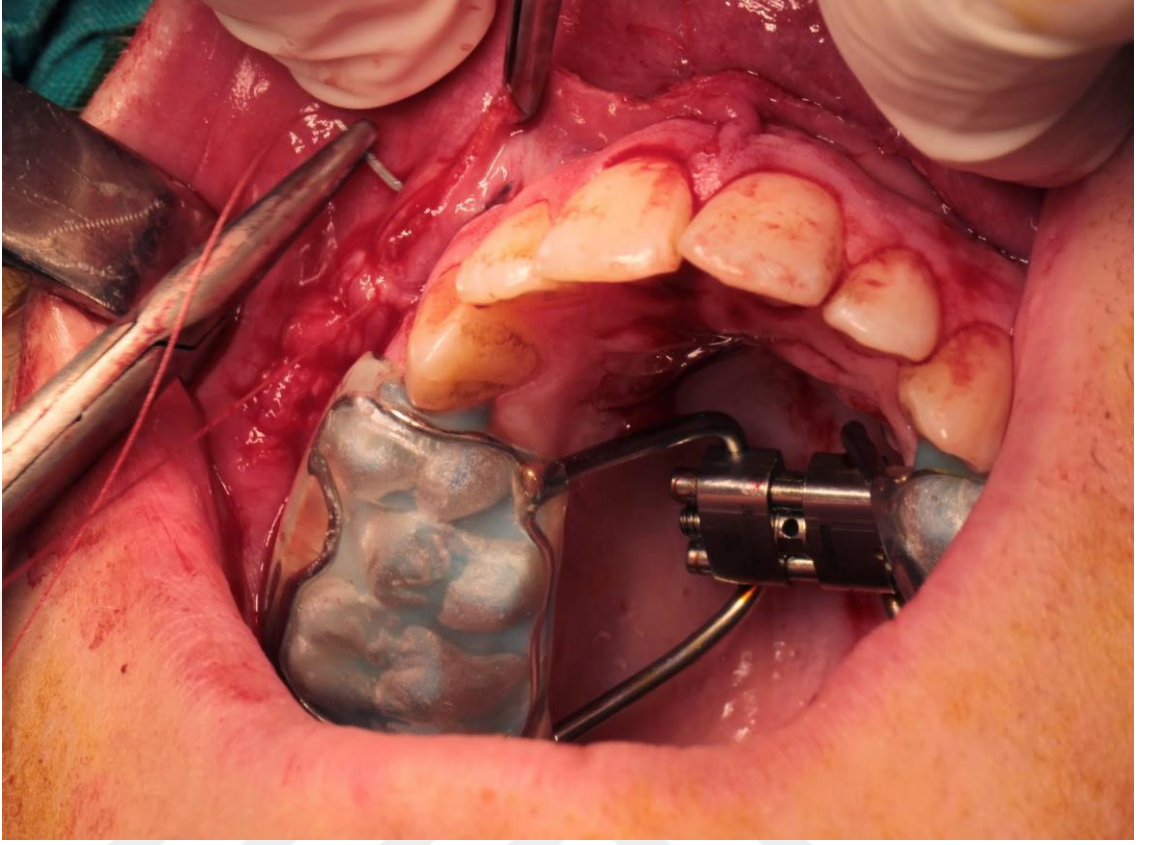
Şekil 3.15: Osteotom ile osteotominin gerçekleştirilmesi



Şekil 3.16: Apareyin deaktivasyonu



Şekil 3.17, 3.18: Apareyin deaktivasyonundan sonra ağız içi görünüm



Şekil 3.19, 3.20: Operasyon bölgesinin primer olarak kapatılması

4. BULGULAR

4.1. Betimleyici İstatistikler ve Normallik Testi

Öncelikle analiz edilecek veriler ile ilgili betimleyici istatistikler hesaplanacak ve transamin verilmiş ve verilmemiş hasta gruplarının kanama miktarlarını gösteren setlerin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Bu amaçla veri seti transamin alımına göre gruplanarak betimleyici istatistikler hesaplanmış ve histogram grafikleri çizilmiştir. Analizlerden sonra veri setinin daha ayrıntılı anlaşılabilmesi açısından, katılımcıların demografik özellikleri yaş ve cinsiyetin yanı sıra araştırmaya dâhil edilmiş hastaların kilo bilgilerine ait özet tablolar verilmiştir.

(1. grup: Transamin verilen hastalara ait kanama miktarları)

Statistics^a

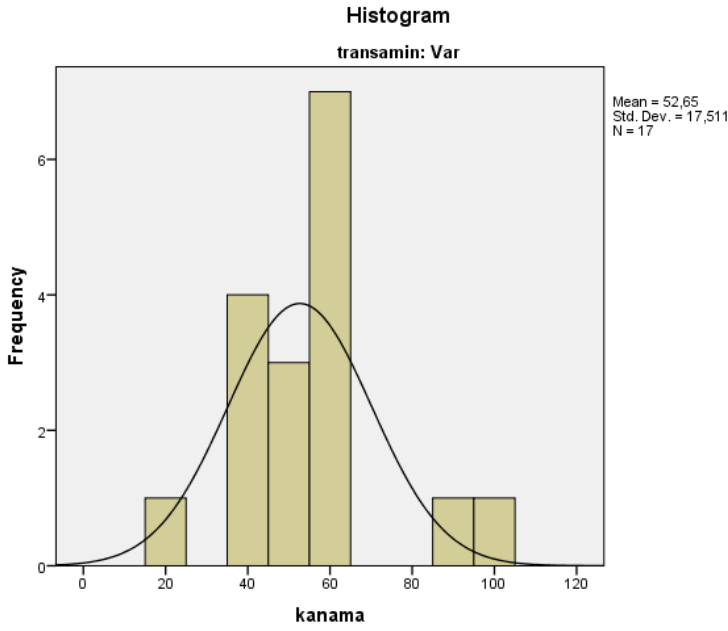
kanama

N	Valid	17
	Missing	0
Mean		52,65
Median		55,00
Mode		55
Std. Deviation		17,511
Variance		306,618

a. transamin = Var

Tablo 4.1: Transamin verilen hastalardaki kanama miktarına ait betimleyici istatistikler

Tablo 4.1'den görüldüğü üzere, transamin verilen 17 hastaya ait kanama miktarı verilerinin ortalaması 52,65; medyan ve modu 55; standart sapması 17,511; varyansı 306,618 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1: Transamin verilen hastalardaki kanama miktarına ait histogram

Şekil 4.1'den görüldüğü üzere transamin verilen hastalardaki kanama miktarının dağılımı normal dağılım eğrisine göre farklı bir dağılım göstermektedir.

(2. grup: Transamin verilmeyen hastalara ait kanama miktarları)

Statistics^a

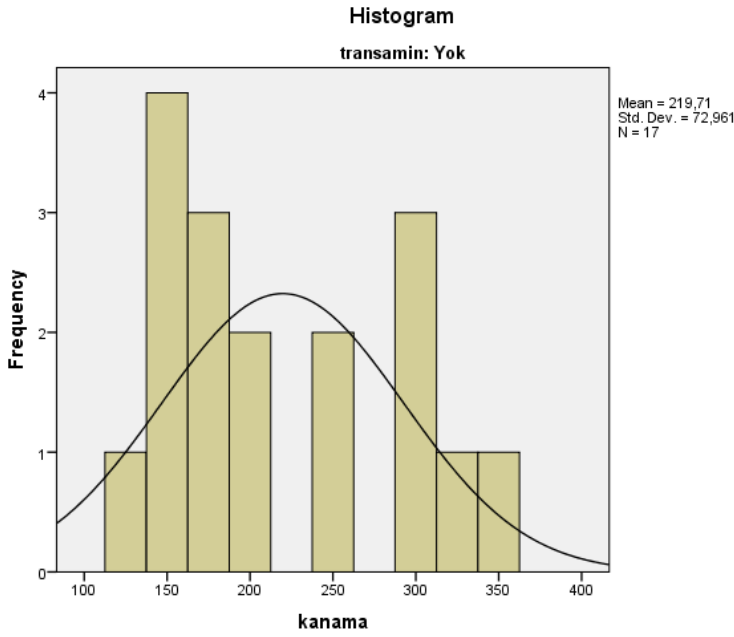
kanama

N	Valid	17
	Missing	0
Mean		219,71
Median		190,00
Mode		155
Std. Deviation		72,961
Variance		5323,346

a. transamin = Yok

Tablo 4.2: Transamin verilmeyen hastalardaki kanama miktarına ait betimleyici istatistikler

Tablo 4.2'den görüldüğü üzere, transamin verilmeyen 17 hastaya ait kanama miktarı verilerinin ortalaması 219,71; medyanı 190; modu 155; standart sapması 72,961; varyansı 5323,346 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.2: Transamin verilmeyen hastalardaki kanama miktarına ait histogram

Şekil 4.2’den görüldüğü üzere transamin verilmeyen hastalardaki kanama miktarının dağılımı normal dağılım eğrisine göre farklı bir dağılım göstermektedir.

Tüm gruplar için normallik testi

Tests of Normality

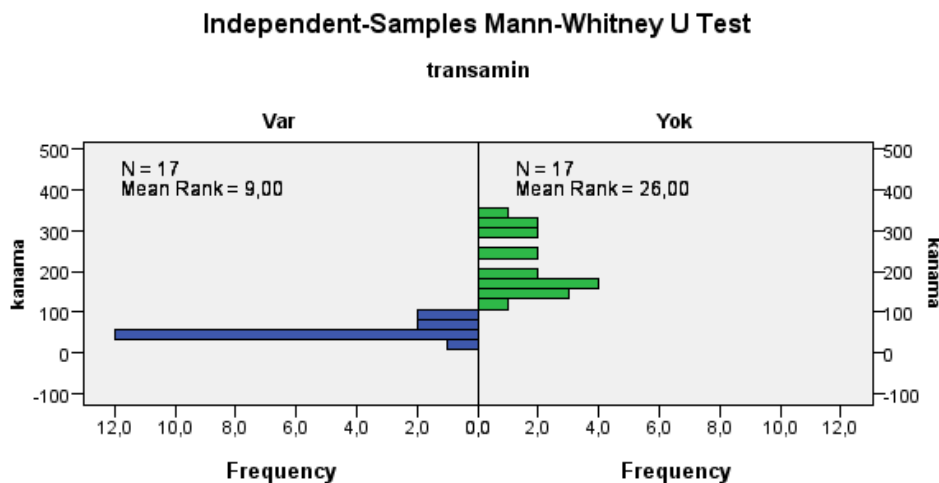
	transamin	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kanama	Var	,220	17	,029	,905	17	,082
	Yok	,187	17	,115	,888	17	,042

a. Lilliefors Significance Correction

Tablo 4-3. Normallik testi sonuçları

Tablo 4-3’ten görüldüğü üzere normallik testlerinden Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinin her ikisinde de gruplardan biri için normallik varsayımının sağlanmadığı görülmüştür. “H₀: 0.95 güvenle veriler normal dağılmaktadır” hipotezi iki grup için red edilmiştir ($p_{ks}=0,029 < p_a=0,05$; $p_{sw}=0,042 < p_a=0,05$). Bu durumda %95 güvenle verilerin normal dağılım göstermediği ve parametrik testler ile analiz edilemeyeceği sonucuna varılmaktadır. Veri analizinde parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U Testi gerçekleştirilecektir.

4.2. Mann Whitney U Testi



Total N	34
Mann-Whitney U	289,000
Wilcoxon W	442,000
Test Statistic	289,000
Standard Error	28,973
Standardized Test Statistic	4,987
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000
Exact Sig. (2-sided test)	,000

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of hemorrhage (kanama) is the same across categories of transamin.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000 ¹	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

¹Exact significance is displayed for this test.

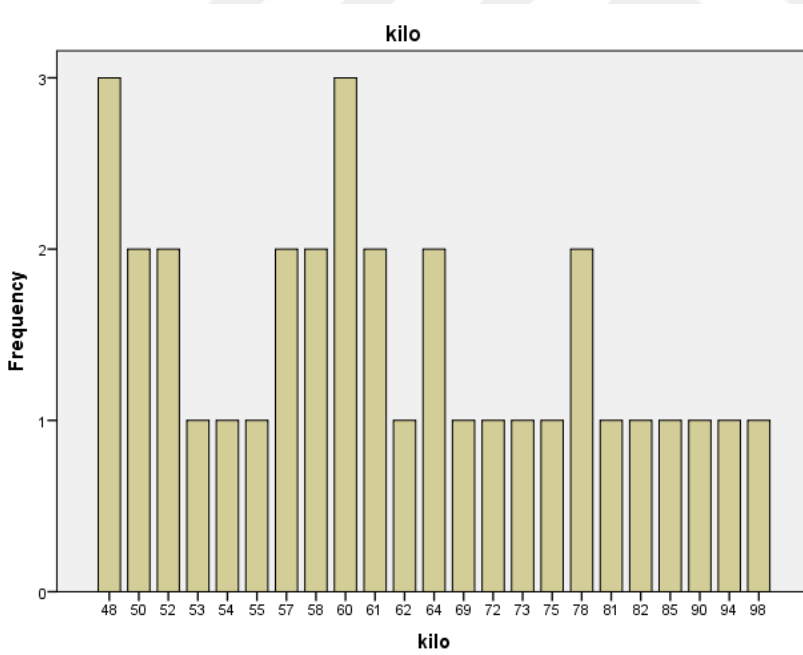
Tablo 4-4. Mann-Whitney U testi sonuçları

Tablo 4-4'te görüldüğü üzere, transamin verilen ve verilmeyen hastalarda kanama miktarının farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacı ile yapılan Mann Whitney U testi sonucunda “H0: Grupların ortalaması arasında farklılık yoktur.” hipotezi reddedilmiştir ($p_{ks}=8,570E-10 < p_a=0,05$). %95 güvenle transamin verilen ve verilmeyen hastalar arasında kanama miktarı farklılık göstermektedir.

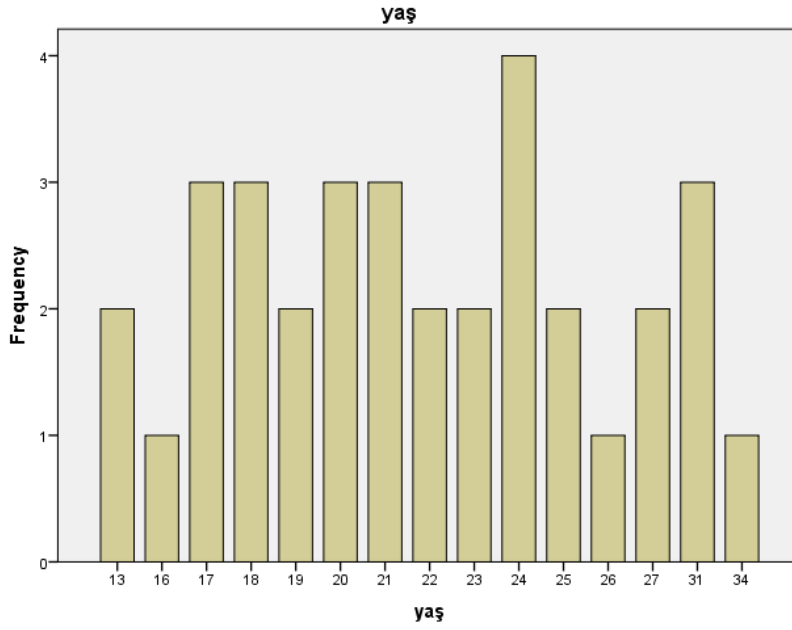
1. Hastalara Ait Özet Bilgiler

		Frequency	Percent
Valid	Kadın	22	64,7
	Erkek	12	35,3
	Total	34	100,0

Tablo 4-5: Cinsiyet değişkeni frekans dağılımı



Şekil 4.3: Kilo değişkeni frekans dağılımı



Şekil 4.4: Yaş değişkeni frekans dağılımı

Tablo 4.5, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te görüldüğü üzere, araştırmaya katılan 34 hastanın %64,7'lik çoğunluğu kadın hastalardan (22 kişi) oluşmaktadır; Katılımcıların kiloları 48 ile 98 kilo arasında dağılım göstermekte iken yaşları 13 ile 34 arasında değişkenlik göstermiştir. Kilo ve yaş değişkenlerinde herhangi bir değere yığılma görülmemekte, aralıklar içerisinde uniform dağılıma yakın bir dağılım görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Ortognatik cerrahi ciddi dentofasiyal deformitelerin düzeltilmesinde sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemidir. SARPE maksiller ark çevresini artırmak, posterior crossbite'ı düzeltmek için kullanılan bir prosedürdür. Cerrahi ve anestezi standartlarının gelişmesi ile bu prosedürler güvenle uygulanabilmekte ve iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bununla beraber orofasiyal bölge kanlanması fazla olmasına bağlı ciddi hemoraji ve devamında kan transfüzyonu ihtiyacı ile karşılaşılabilir [263].

Ortognatik cerrahide terapötik ajanlarla hemoraji kontrolü ile ilgili günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır. Bizde çalışmamızda 34 hastayı 2 gruba ayırarak bir gruba IV TXA diğer gruba serum fizyolojik vererek, TXA verilen grupta hemoraji miktarının azalmasını amaçladık.

Yapılacak çalışmaya uygun hemostatik ajanın seçimi önemlidir. Cerrahi operasyon sırasında kanamayı azaltmada etkili aprotinin [264, 265], epsilon aminokaproik asit [266], desmopressin [267] ve rekombinant faktör VII [268] gibi ilaçlar da bulunmaktadır. Aprotinin, ϵ -ACA, desmopressin, rfVIIa gibi sistemik hemostatik ajanlar TXA ile benzerlik gösterse de bazı farklılıklar bulunmaktadır. TXA bu ilaçlarla karşılaştırıldığında daha etkili, daha ucuz ve daha kolay elde edilebilmesi yönüyle tercih edilmektedir [269, 270].

Farmakolojik yaklaşımlar, kan kaybını ve kan transfüzyonunu azaltmada medikal ve ekonomik nedenlerden dolayı tamamlayıcı yaklaşımlar olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle lizin analog inhibitörü TXA kardiak, diz replasmanı, sezaryen, tonsillektomi ve prostat cerrahilerinde yan etki oluşturmaksızın perioperatif kan kaybını azaltmada etkilidir [271].

Farmakolojik methodların yanında kanama kontrolünün yapıldığı başka metotlar da bulunmaktadır. Tansiyonun düşürülmesi [271-273], normovolemik hemodilüsyon [274-276], preoperatif otolog kan transfüzyonu [277], venöz obstrüksiyonun önlenmesi ve hipokapnik durumun devamı için hastaya başı 20^o yukarıda olacak şekilde pozisyon verilmesi kanama kontrolünü sağlamada kullanılan diğer yöntemlerdir. Bu yöntemler tek ya da kombine şekilde kullanılabilir. Böylece kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı azaltılmış olur. Bu yöntemler iyi bir bilgi birikimi, dikkatli monitörizasyon ve beceri gerektirir.

Kontrollü hipotansiyon cerrahi girişim sırasında arteriyel basıncı düşürerek kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmayı hedefleyen bir tekniktir. Kan kaybını % 40 oranında azalttığı ve % 27 oranında kansız cerrahi saha geliştirdiği rapor edilmiştir [278, 279]. Mikrosirkülatuar otoregülasyonunun baskılandığı durumlarda (hipertansiyon) ya da bu etkiye eğilimli hastalıklarda (diyabet, koroner arter hastalığı, felç, kronik böbrek yetmezliği) iskemik komplikasyon riskleri bulunmaktadır [280] .

Sağlığı Koruma Derneği (The Medial Protection Society) kanamayı azaltacak başka yöntemlerin incelenmesinde araştırmacıları teşvik etmektedir.

Traneksamik asitin total diz artroplastisi [281, 282], spinal cerrahi [283] ve kardiyak cerrahide [284] kan transfüzyon ihtiyacını ve kan kaybını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda antikoagülan kullanan hastalarda cerrahiden sonra postoperatif kanama durumunda topikal traneksamik asit kullanılmıştır [106, 108-110, 285-287] .

Antifibrinolitiklerin kardiyak cerrahide karşılaştırıldıkları çalışmalarda AP, EACA, TXA'nın etkileri incelenmiştir (Tablo 5.1) [288]. AP ile yapılan çalışmalarda kan kaybının daha az olduğu ancak akut renal hasar, renal, kardiyovasküler ve serebrovasküler yetmezlik ve yüksek mortalite risklerine rastlandığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda AP ve TXA'nın kan kaybını azaltmada aynı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.

2006 yılında Mangano ve ark. 4000'den fazla hasta üzerinde yaptıkları çalışmada aprotinin ve diğer antifibrinolitik ilaçlar karşılaştırılmıştır. Böbrek ve kalp yetmezliği, periop MI riskini %55 artırdığını kanıtlamışlardır [65].

TXA ve EACA karşılaştırıldığı çalışmalarda TXA'da daha az kan kaybı meydana geldiği bildirilmiştir. Ancak etkinlikleri arasında fark olmadığı bildirilen çalışmalar da mevcuttur.

Yazar	Yıl	Hasta sayısı	Bulgular
Mangano	2006	4374	AP, TXA ve EACA ile karşılaştırıldığında kardiyak cerrahide daha yüksek renal,kardiyovasküler ve serebrovasküler yetmezlik riski
Fergusson ve ark.	2008	2331	AP, TXA ve EACA ile karşılaştırıldığında kompleks kardiyak cerrahide kan kaybı daha az ancak 30 gün içinde mortalite daha yüksek
Henry ve ark.	2011	>25000	AP, TXA ve EACA kan transfüzyonunu azaltıyor. AP daha etkili. AP tekrar opere edilme gereksinimini azaltıyor. Ancak ölüm ve MI için yüksek riske sahip.
Karkouti ve ark.	2010	15365	Akut böbrek hasarı yüksek AP ve TXA karşılaştırılmış. Kardiyak cerrahide yüksek riskli hastalarda AP mortalite oranı yüksek.
Later ve ark.	2009	298	Kompleks olmayan kardiyak cerrahide AP ve TXA kan kaybını ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmış, AP'nin kan kaybını azaltmada daha etkili olduğu görülmüş.
Greilich ve ark.	2009	78	EACA ve AP kanama kaybını azaltmada eşit etkinliğe sahip
Pasquali ve ark.	2012	22258	AP'ye göre TXA kullanımında pediatrik kardiyak cerrahi hastalarında daha az kanama ve mortalite
Breuer ve ark.	2009	199	TXA'ya göre AP kullanımında pediatrik kardiyak cerrahi hastalarında re-torakotomi ve kan transfüzyonunun ve ilk 6 saatte kanamanın önemli derecede daha az
Shimizu ve ark.	2011	160	TXA'nın plaseboya göre pediatrik hastalarda önemli derece 24 saatte kanamanın daha az ancak kan transfüzyonu oranı arasında fark yok.
Martin ve ark.	2011	234	TXA ve EACA arasında pediatrik kardiyak cerrahi hastalarda kan kaybı, transfüzyon ya da yan etkilere göre önemli derecede bir fark yok
Martin ve ark.	2012	227	Kardiyak cerrahi infant hastalarda EACA'nın AP ile karşılaştırıldığında daha fazla kan kaybına neden olmuştur. Transfüzyon oranında farklılık yok
Martin ve ark.	2011	604	TXA verilenlerde EACA'ya göre önemli derecede daha az kan kaybı
Keyl ve ark.	2011	682	TXA verilenlerde EACA'ya göre kan kaybı riski düşük
Grant ve ark.	2009	120	AP kardiyak ve serebrovasküler yan etki insidansını azaltmıştır fakat koroner arter bypass hastalarında postoperatif akut böbrek hasarı için predispozan faktör

Tablo 5.1: Antifibrinolitiklerin kardiyak cerrahide (AP, EACA, TXA) etkilerinin incelendiği çalışmalar.

Senghore ve Harris'in üçüncü molar diş çekimi gerçekleştirilen 56 sağlıklı gönüllü hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preoperatif IV TXA (25 mg/kg) verilmesinin postoperatif kanamayı azaltmada etkisini değerlendirmişlerdir. Bir gruba IV TXA (25 mg/kg) diğer gruba serum fizyolojik verilmiş, intraoperatif ve postoperatif kan kaybı miktarı ölçülmüştür. TXA verilen grupta kan kaybında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. TXA'nın preoperatif IV şeklinde kullanımının etkili olduğunu göstermişlerdir [289].

Zellin ve ark. Le Fort 1 osteotomi yapılan 30 hasta üzerinde traneksamik asit ve desmopressin kombinasyonunun etkisini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda kontrollü hipotansif anestezi altında ortognatik

cerrahi sırasında kanamanın traneksamik asit ve desmopressin kombinasyonu ile beraber ciddi azaltılabileceğini rapor etmişlerdir [290].

Choi ve ark. 2005-2008 yılları arasında 61 hasta üzerinde TXA'nın ortognatik cerrahi sırasında kan kaybı üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, fibröz displazi gibi kemik hastalığı, dudak-damak yarığı, kraniyofasiyal sendromlar (hemifasiyal mikrosomi, Treacher Collins) bulunan ve rinoplasti, TME cerrahisi, kemik greft operasyonu yapılmış hastaları çalışmaya dahil etmemişlerdir. Toplam 3 hastada descending palatinal arter ve pterigoid pleksustan kaynaklanan postoperatif kanama absorbe olabilen hemostatik ajan (Surgicel, Johnson & Johnson, Ethicon Inc.Somerville, MA) ve gaz tamponlar ile kontrol altına almışlardır. Daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında Choi ve ark.larının yaptıkları çalışmada kan kaybının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun çoğu vakada yapılan maksiller ve mandibular segmental osteotomi ve multipl osteotomi sonrası kemik içi kapillerlerin ve kansellöz kemiğin açığa çıkmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca ameliyathane şartlarından dolayı cerrahi prosedürün uzaması kan kaybını artırmıştır. Vital organlarda hipoperfüzyona neden olmamak, organ perfüzyonu ile doku oksijenasyonunu aynı seviyede tutmak amacı ile kan basıncı %25-30 oranından daha fazla düşürülmemiştir. Tüm hastalarda hedeflenen en düşük tansiyon değeri 50mmHg olarak belirlenmiştir. Çalışmalarında mandibulaya nazaran maksillada yapılan cerrahide transamin kullanılan grupta kan kaybında ciddi azalma görmüşlerdir. Yaptıkları çalışmalarda herhangi bir komplikasyonla ya da yan etkiyle karşılaşmamışlardır. Ancak klinik olarak sessiz ilerleyebilen tromboembolizm durumu ile ilgili özel bir araştırma yapmamışlardır.

Sonuç olarak yaptıkları araştırmada IV TXA (20mg/kg)uygulamanın maksiller osteotomi sırasında kan kaybını azalttığı ancak kan transfüzyon insidansı ve hastanede kalış süresi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını savunmuşlardır [291].

Sankar ve ark. 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada operasyondan önce çalışma grubuna 10mg/kg IV traneksamik asit verilmiştir [299]. İntraoperatif kan kaybı, operasyon süresi, cerrahi alan kalitesi, kan transfüzyon gerekliliği ve komplikasyonlar not edilmiştir. Yaptıkları değerlendirme sonucu istatistiksel olarak anlamlı kan kaybında önemli bir azalma ve cerrahi alan kalitesinde artış rapor etmişlerdir. Çalışma ve kontrol grubu arasında operasyon süresi ve kan transfüzyon gerekliliği arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Çalışmalarına ASA I, 17-30 yaş arası ortognatik cerrahi geçirecek hastaları dahil etmişlerdir. Kemik hastalığı, dudak-

damak yarığı, kraniyofasiyal sendrom bulunan, palatal genişletme, distraksiyon osteogenezi, rinoplasti, tme cerrahisi, kemik grefti ve implant yerleştirilen, endoskopik destekli cerrahi geçiren hastaları çalışmalarına dahil etmemişlerdir. Aspiratörde toplanan sıvı sadece irrigasyon sıvısı ve kan içermemekte ayrıca tükruk ve osteotomi sırasında oluşan kemik partiküllerini de içermektedir. Bunlar yapılmış tüm ameliyatlarda meydana geldiğinden ve kan kaybı ile ilgili hatalı sonuçlara neden olabileceğinden dolayı gözardı edilmiştir. Ayrıca tüm hastalara boğaz tamponu yerleştirilmiş ve az miktarda kanın yutulmuş olabileceği de bildirilmiştir. Kan kaybı ölçümünde aspiratörde toplanan sıvı hacmi, irrigasyonda kullanılan serum fizyolojik miktarı arasındaki fark, kan emdirilmiş gaz tampon ve kuru gaz tampon arasındaki fark kullanılmıştır. Kontrol grubu ve çalışma gruplarını karşılaştırdıklarında kan kaybında %35 azalma rapor etmişlerdir [299]. Çalışmada tromboembolik komplikasyona rastlanmamıştır.

Yapılan bu alışma Choi ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlar göstermektedir [291].

Karimi ve ark. 32 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada operasyon öncesi çalışma grubuna IV TXA (20 mg/kg) verilmiştir. alışmalarına ASA I, 18-40 yaş arası ortognatik cerrahi geçirecek hastaları dahil etmişlerdir. Kontrol edilemeyen sistemik hastalığı, antikoagulan alımı, kraniyofasiyal cerrahi ile eş zamanlı TME cerrahisi ve rinoplasti yapılan, fibröz displazi gibi kemik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastalar aynı cerrahi ekip tarafından opere edilmiştir. Tüm hastalarda Le Fort 1 ve bilateral sagittal split osteotomi yapılmıştır. Cerrahi sırasında kan kaybı miktarı řu şekilde ölçülmüştür; cerrahi sırasında kullanılan irrigasyon solüsyonu portatif aspiratörde toplanmış sıvıdan çıkarılmıştır. 20 cm gaz tampon ağırlığı kanla ıslanmış gaz tampon ağırlığından çıkarılmıştır. Kan ile ıslanan gaz tamponun 7 mL kan absorbe ettiği sayılmıştır. Aspiratördeki tüm kan ve gaz tampondaki kan miktarı ölçülmüş ve total kan kaybı miktarı olarak değerlendirilmiştir. Postoperatif 1. ve 6. saatlerde hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. TXA enjeksiyonu, kan transfüzyonu gerekliliği, hastanede kalış süresi ve operasyon süresi ile ilgili komplikasyon kayıt edilmemiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda TXA'nın kanama kaybını %30 azalttığı bildirilmiştir [381].

Mide bulantısı, diyare, ortostatik reaksiyonlar traneksamik asitin nadir görülen yan etkileridir [292].

Hiipala ve ark. sundukları vakada traneksamik asit kullanımı sonrası tromboembolizm rapor etmişlerdir [122]. Ancak bu araştırma kontrollü klinik çalışmalar ile desteklenmemiştir.

Ayrıca total diz artroplastisi [121, 122, 282] ya da karaciğer transplantasyonu [293] yapılan hastalarda traneksamik asit kullanımının tromboembolizm indisansında artışa neden olduğu bildirilmemiştir.

Berntorp ve ark. menorajik kadınlar üzerinde yaptıkları vaka kontrol çalışmasında traneksamik asit kullanımının venöz tromboz riskini artırdığı görülmemiştir [294].

Benoni ve ark. traneksamik asitin tromboembolik olaylarla ilgili olmadığını ve periferik venöz damarlardan çok yara bölgesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir [90]. Ancak yapılan prospektif kontrol çalışmalarında düşük oranlarda olsa dahi vasküler tromboz oranı rapor edilmiştir [295, 296].

Casati ve ark. mevcut vasküler hastalığı bulunan hastalarda traneksamik asitin yüksek dozlarda kullanılmasının trombus formasyonu ve felç ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir [297].

Thigarajamny ve ark. toplam 12 makale ve 5 prospektif randomize çalışma üzerinde yaptıkları araştırmada miyokardiyal iskemi, pulmoner embolizm ve nörolojik disfonksiyonların oluştuğunu bildirmişlerdir [298].

Bugüne kadar, traneksamik asit kullanımına bağlı tromboembolizm riski gösteren sağlam bir delil sunulmamıştır. Yinede tromboembolik hikayesi ya da tromboembolik aile hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalı, üriner yol ile atılımı nedeni ile kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda vasküler hastalık, renal yetmezlik, tromboembolik hikayesi bulunan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Yu. ve ark. ortognatik hastaların %72.4' ünde çift çene operasyonu gerektiğini ve sadece Le Fort I yapılan vakalarda kan kaybının multipl segmentalize osteotomi sonucunda meydana gelen kan kaybının yaklaşık %50 si olduğunu rapor etmişlerdir [272]. Bimaksiller osteotomi yapılması planlanan hastaların %27-30'u kan transfüzyonu gerektirmektedir [263, 301].

Stewart ve ark. kraniyofasiyal cerrahi sırasında plazminojen aktivatörlerinin oral ve nazal mukozadan salınımının lokal fibrinolizis ve perioperatif kanamaya neden olduğunu bildirmişlerdir [300]. Ancak Stewart ve ark. aproptinin kullanımı ile kan kaybında %52 azalma göstermişlerdir.

Pedersen ve ark. tükrükteki fibrinolitik aktivitenin oral mukozadaki kanamanın en önemli nedeni olduğunu ve ayrıca oral cerrahiden 5 gün sonraya kadar tükrük fibrinolitik aktivitenin preoperatif normal seviyeye dönmediğini bildirmişlerdir [302].

Anderson ve ark. traneksamik asitin 10 mg/mL terapötik plazma konsantrasyonda, plazminojen aktivitesini %80 azalttığını ileri sürmüşlerdir [78].

Harrow ve ark. [303], Fiechtner ve ark. [304] yaptıkları çalışmalarda başlangıç 10 mg/kg/sa traneksamik asit uygulama ve intraoperatif süreç boyunca 1 mg/kg/sa uygulamaya devam edilmesi ile fibrinolizise engel olunduğu ve bununla beraber daha yüksek dozlarda uygulamanın ek hemostatik yarar sağlamadığı bildirilmiştir.

Precious ve ark. [305], Dolman ve ark. [306] operasyon süresinin hipotansif durumda azalmadığını belirtmişlerdir. Cerrahi saha kalitesinin geliştirilmesinin operasyon süresini azaltacağını varsaymışlardır.

Dolman ve ark. operasyon boyunca aldıkları kayıtları izlediklerinde kanamayı kontrol altına alabilmek için ameliyatı daha hızlı yaptıkları ve alan kuru iken ameliyatın daha yavaş yapıldığı ve cerrahi sürenin uzadığı sonucuna varmışlardır [306].

Çeşitli çalışmalar aproptininin traneksamik asit gibi intraoperatif kan kaybını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir [307-309]. Kovesi ve Royston çeşitli farmakolojik ajanların klinik etkisini incelemişler ve aproptinin ve traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanların eritrosit transfüzyonunu azaltmada etkili olduğunu rapor etmişlerdir [310].

Wells aproptinin ile ilgili anafilaksi gelişimi rapor etmiştir [311]. Traneksamik asit klinik olarak yüksek dozlarda perioperatif kanamayı ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmada aproptinin ile aynı etkiye sahiptir. Traneksamik asitin daha az antijenik özellik gösterdiği ve tekrar uygulanabileceği bildirilmiştir. Traneksamik asit profilaksisi 2-3 US \$ civarı iken aproptinin 50 US \$ civarındadır.

Bazı çalışmalarda traneksamik asitin sadece IV olarak değil topikal uygulanmasının kan kaybını azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Topikal traneksamik asidin kanamayı azaltmada etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur.

Maksiller sinüste topikal traneksamik asitin endoskopik sinüs cerrahisinde (ESC) intraoperatif kanamayı azalttığı bulunmuştur [312]. Aynı sonuçlara antikoagülan kullanan hastalarda oral cerrahi ve kardiyak cerrahi sırasında da rastlanmıştır [313, 314].

Kaewpradub ve ark. yaptıkları çalışmada traneksamik asitin %0,05 lik konsantrasyonda serum fizyolojik içinde irrigasyon solüsyonu olarak kullanımının kan kaybı üzerinde etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu konsantrasyon IV 15-25 mg/kg TXA'nın %20'sine denk gelmektedir. Çalışma grupları sağlıklı bireyler arasından seçilmiş, sistemik hastalığı bulunan ya da antikoagülan kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmada kontrol grubu ve çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yine de intraoperatif kanamanın kontrol grubunda daha az olduğu belirtilmiştir.

Araştırmacılar irrigasyon sıvısının travmatik doku ile temas süresinin kısa olması ve traneksamik asitin serum fizyolojik içersinde düşük konsantrasyonlarda kullanılmasına bağlamışlardır. İlerde yapılacak çalışmalarda daha yüksek konsantrasyonlarda TXA kullanımının etkili olabileceğini savunmuşlardır [315].

Jabalamele ve Zakeri ESC'de maksiller sinüse 1000 mg (20mL) traneksamik asit uygulamışlar ve intraoperatif kanamada azalma gözlemişlerdir [312].

Baric ve ark. kardiyak cerrahide sternumun kapatılmasından önce perikardiyal kaviteye 2500 mg TXA veya aprotinin uygulamışlardır. Plasebo grup ile karşılaştırdıklarında postoperatif kanamada benzer azalma gözlemişlerdir [313].

Ayrıca Bonis ve ark.ların yaptıkları çalışmada koroner arter bypass cerrahisinde topikal TXA'nın kanamayı azaltmada anlamlı derecede etkisi olduğu gösterilmiştir [314].

Sindet-Pedersen ve ark. antikoagülan tedavisi alan hastalarda oral cerrahiden sonra %4,8 lik TXA gargaranın kanamayı azaltmada etkili olduğunu bulmuşlardır [110].

Carter ve ark. yaptıkları çalışmada warfarin tedavisi gören ve diş çekimi yapılan hastalarda %4,8'lik TXA gargaranın otofibrin yapıştırıcı ile aynı etkide olduğunu bulmuşlardır [286].

Kan kaybı ciddi komplikasyonlara neden olduğundan kan ya da kan ürünleri transfüzyonu ile acil olarak telafi edilmesi gerekir. Transfüzyon sonrası enfeksiyon, kan uyuşmazlık reaksiyonları ve ek masraf gibi riskler ancak kan kaybı azaltılırsa önlenabilir. Kan kaybının neden olduğu morbidite farmakolojik ajanlar ile önlenabilir.

20.000 den fazla hastada yapılmış çok merkezli randomize çalışmada ilaçla hemoraji kontrolünün kan transfüzyonundan daha ekonomik olduğu belirtilmiştir ve travma hastalarında kan kaybını azaltmada traneksamik asitin profilaktik uygulama güvenliği ve etkinliği kanıtlanmıştır [316].

Dakır ve ark. 20-40 arası yaş aralığında, panfasiyal fraktür bulunan 12 erkek hastada yaptıkları araştırmada çalışma grubuna operasyondan 15 dakika önce IV traneksamik asit (10mg/kg), kontrol grubuna ise %60,9 salin solüsyonu vermişlerdir [317]. Traneksamik asit verilen grupta kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmamıştır. Salin verilen grupta 2 hastada hemoglobin değerinde ciddi bir düşüş gözleendiğinden kan transfüzyonu yapılmıştır. Her iki grupta da traneksamik asit ile ilgili bir komplikasyona rastlamamışlardır. Preoperatif IV 10mg/kg traneksamik asit uygulanmasının kan kaybını azalttığı sonucuna varmışlardır.

Sonuç olarak önceden intraoperatif kanamayı azaltacak ve cerrahi alanı geliştirebilecek terapötik ajanların uygulanması, hemostazı sağlamak için ek uğraşın olmaması operasyon esnasında uygun planlama ve osteotomize segmentlerin hassas pozisyonlandırılmasında cerraha yardımcı olur. Traneksamik asit ortognatik cerrahi sırasında kan kaybını azaltmada güvenli ve ekonomik olması nedeni ile kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Elert, G., Volume of Blood in a Human. The Physics Factbook, 2014.
2. Hall, J.E., Guyton and Hall textbook of medical physiology. 2015: Elsevier Health Sciences.
3. Alan, S., J. Lowe, and B. Young, Wheater's Basic Histopathology: A Color Atlas and Text. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2002.
4. McCann, S., R. Foá, and O. Smith, Haematology: Clinical Cases Uncovered. Vol. 30. 2009: John Wiley & Sons.
5. Marucco, A., et al. Interaction of fibrinogen and albumin with titanium dioxide nanoparticles of different crystalline phases. in Journal of Physics: Conference Series. 2013. IOP Publishing.
6. Turgeon, M.L., Clinical hematology: theory and procedures. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Harrison, K., Fetal erythrocyte lifespan. Journal of Paediatrics and Child Health, 1979. 15(2): p. 96-97.
8. Sackmann, E., Biological membranes architecture and function. Structure and Dynamics of Membranes, 1995. 1: p. 1-63.
9. Fox, S.I., Human Physiology 9th Editon. 1996.
10. Steves, A.M., Exploring Medical Language: A Student Directed Approach. Journal of Nuclear Medicine Technology, 1989. 17(4): p. 221-222.
11. Hou, Y., et al., Platelets in hemostasis and thrombosis: Novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. Journal of biomedical research, 2015. 29(6): p. 437.
12. Paulus, J.-M., Platelet size in man. Blood, 1975. 46(3): p. 321-336.
13. Manning, J.E., Fluid and blood resuscitation. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2004: p. 225-31.
14. Atluri, P., The Surgical Review: An Integrated Basic and Clinical Science Study Guide. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Zdanowicz, M.M., Essentials of pathophysiology for pharmacy. 2002: CRC Press.
16. Michiels, C., Endothelial cell functions. J Cell Physiol, 2003. 196(3): p. 430-43.
17. Katzung BG, M.S., Trevor AJ, Basic and Clinical Pharmacology. 2012.
18. O'Connell, N.M., Basic principles underlying the coagulation system. Practical Hemostasis and Thrombosis, 2007: p. 1-7.
19. Flier, J.S., et al., Molecular and cellular biology of blood coagulation. New England Journal of Medicine, 1992. 326(12): p. 800-806.
20. Mann, K., et al., The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis, 1998. 9: p. S3-7.
21. Bungay, S.D., Modelling the effect of amplification pathway factors on thrombin generation: A comparison of hemophilias. Transfusion and Apheresis Science, 2008. 38(1): p. 41-47.
22. Rauch, U. and Y. Nemerson, Tissue factor, the blood, and the arterial wall. Trends in cardiovascular medicine, 2000. 10(4): p. 139-143.
23. Ferhanoglu, B., Hemostaz Mekanizması. Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi, 2003. 36: p. 9-16.
24. Broze Jr, G., Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. Blood coagulation & fibrinolysis, 1995. 6: p. S7-S13.
25. Kato, H., Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor basic and clinical aspects. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2002. 22(4): p. 539-548.

26. Kottke-Marchant, K. and P. Comp, Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2002. 126(11): p. 1337-1348.
27. G. Ceaserman Maus, K.A.H., Molecular basis of fibrinolysis. *British Journal of Haematology*, 2005. 129: p. 307.
28. Cotran, R.S., et al., *Robbins pathologic basis of disease*. 1999.
29. Walker, J.B. and M.E. Nesheim, The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274(8): p. 5201-5212.
30. Council on Pharmacy and Chemistry: Absorbable Gelatin Sponge- New and Nonofficial remedies. *JAMA*, 1947. 135: p. 921.
31. Jenkins, H.P., et al., Present status of gelatin sponge for the control of hemorrhage: With experimental data on its use for wounds of the great vessels and the heart. *Journal of the American Medical Association*, 1946. 132(11): p. 614-619.
32. Treves, N., Prophylaxis of postmammectomy lymphedema by the use of gelfoam laminated rolls. A preliminary report, with a review of the theories on the etiology of elephantiasis chirurgica and a summary of previous operations for its control. *Cancer*, 1952. 5(1): p. 73-84.
33. Rarig, I., Successful use of gelatin foam sponge in surgical restoration of fertility. *Communications*, 1963. 86(1).
34. Barnes, A.C., The use of gelatin foam sponges in obstetrics and gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 1963. 86: p. 105-107.
35. Selden, H.S., Bone wax as an effective hemostat in periapical surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1970. 29(2): p. 262-264.
36. Fischer, T.H., et al., Hemostatic properties of glucosamine- based materials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2007. 80(1): p. 167-174.
37. Mannucci, P.M. and M. Levi, Prevention and treatment of major blood loss. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(22): p. 2301-2311.
38. de la FUENTE, B., et al., Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Annals of internal medicine*, 1985. 103(1): p. 6-14.
39. Lethagen, S., A. Harris, and I. Nilsson, Intranasal desmopressin (DDAVP) by spray in mild hemophilia A and von Willebrand's disease type I. *Blut*, 1990. 60(3): p. 187-191.
40. Atalan, N., Hemostatik İlaçlar. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 2014. 2014(1): p. 1-6.
41. J.M. Lusher, H.R.R., G. Davignon, J.H. Joist, H. Smith, A. Shapiro, Y. Laurian, C.K. Kasper, P.M. Mannucci, A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. *rFVIIa Study Group. Haemophilia*, 1998. 4(6): p. 790-8.
42. Shapiro, A.D., et al., Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thrombosis and haemostasis- Stuttgart*, 1998. 80: p. 773-8.
43. Abshire, T. and G. Kenet, Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004. 2(6): p. 899-909.
44. Michalska-Krzanowska, G., et al., Effects of recombinant factor VIIa in haemorrhagic complications of urological operations. *Acta haematologica*, 2003. 109(3): p. 158-160.
45. Naik, V.N., et al., Successful treatment using recombinant factor VIIa for severe bleeding post cardiopulmonary bypass. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2003. 50(6): p. 599-602.
46. Daniłos, J., et al., Successful treatment with recombinant factor VIIa for intractable bleeding at pelvic surgery. *Obstet Gynecol*, 2003. 101: p. 1172-3.

47. Martinowitz, U., et al., Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Canadian journal of anaesthesia. Journal canadien d'anesthesie*, 2002. 49(10): p. S15-20.
48. Martinowitz, U., et al., Recombinant Activated Factor VII for Adjunctive Hemorrhage Control in Trauma. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 2001. 3(5): p. 30-36.
49. Kenet, G., et al., Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *The Lancet*, 1999. 354(9193): p. 1879.
50. Dutton, R.P., J.R. Hess, and T.M. Scalea, Recombinant factor VIIa for control of hemorrhage: early experience in critically ill trauma patients. *Journal of clinical anaesthesia*, 2003. 15(3): p. 184-188.
51. Mariani, G., et al., Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox sanguinis*, 1999. 77(3): p. 131-136.
52. Hunault, M. and K.A. Bauer. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1999.
53. d'Oiron, R., et al., Use of recombinant factor VIIa in 3 patients with inherited type I Glanzmann's thrombasthenia undergoing invasive procedures. *Thrombosis and haemostasis*, 2000. 83(5): p. 644-647.
54. van Buuren, H.R. and J.J. Wielenga, case report: Successful Surgery Using Recombinant Factor VIIa for Recurrent, Idiopathic Nonulcer Duodenal Bleeding in a Patient with Glanzmann's Thrombasthenia. *Digestive diseases and sciences*, 2002. 47(9): p. 2134-2136.
55. Weiler, J.M., et al., Serious adverse reactions to protamine sulfate: are alternatives needed? *Journal of allergy and clinical immunology*, 1985. 75(2): p. 297-303.
56. Carr, J. and N. Silverman, The heparin-protamine interaction: A review. *Journal of cardiovascular surgery*, 1999. 40(5): p. 659.
57. Mahdy, A. and N. Webster, Perioperative systemic haemostatic agents. *British journal of anaesthesia*, 2004. 93(6): p. 842-858.
58. Wood, A.J. and P.M. Mannucci, Hemostatic drugs. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(4): p. 245-253.
59. Schneeweiss, S., et al., Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *New England Journal of Medicine*, 2008. 358(8): p. 771-783.
60. Richardson, J.S., The anatomy and taxonomy of protein structure. *Advances in protein chemistry*, 1981. 34: p. 167-339.
61. Kassell, B., et al., The basic trypsin inhibitor of bovine pancreas IV. The linear sequence of the 58 amino acids. *Biochemical and biophysical research communications*, 1965. 18(2): p. 255-258.
62. Kassell, B. and M. Laskowski, The basic trypsin inhibitor of bovine pancreas V. The disulfide linkages. *Biochemical and biophysical research communications*, 1965. 20(4): p. 463-468.
63. Xia, V.W. and R.H. Steadman, Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver transplantation*, 2005. 11(1): p. 10-18.
64. Sedrakyan, A., T. Treasure, and J.A. Elefteriades, Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2004. 128(3): p. 442-448.
65. Mangano, D.T., I.C. Tudor, and C. Dietzel, The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*, 2006. 354(4): p. 353-365.
66. Mangano, D.T., et al., Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *Jama*, 2007. 297(5): p. 471-479.
67. Harris, G., FDA says Bayer failed to reveal drug risk study. *New York Times*, 2006: p. A1.

68. Food, U. and D. Administration, Early communication about an ongoing safety review aprotinin injection (marketed as Trasylol). Center for Drug Evaluation and Research, 2007.
69. Food, U. and D. Administration, Information for Healthcare Professionals; Aprotinin (marketed as Trasylol). Retrieved on, 2006: p. 10-30.
70. Harris, G., Bayer Withdraws Heart Surgery Drug. The New York Times, 2007.
71. Okamoto, S., et al., An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (anti-plasminic) action in vitro and in vivo. The Keio journal of medicine, 1964. 13(4): p. 177-185.
72. Thorsen, S., Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation influence of ω -aminocarboxylic acids. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure, 1975. 393(1): p. 55-65.
73. Verstraete, M., Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs 1995. 29(236): p. 62.
74. Ogston, D., Current status of antifibrinolytic drugs. Blood reviews, 1989. 3(1): p. 1-4.
75. Marin, H.M., Hemostatic mechanism in extracorporeal circulation. Archives of Surgery, 1964. 88(6): p. 988-998.
76. Hoylaerts, M., H.R. Lijnen, and D. Collen, Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1981. 673: p. 75-85.
77. Andersson, L., et al., Experimental and Clinical Studies on AMCA, the Antifibrinolytically Active Isomer of p- Aminomethyl Cyclohexane Carboxylic Acid. Scandinavian journal of haematology, 1965. 2(3): p. 230-247.
78. Andersson, L., et al., Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. Annals of the New York Academy of Sciences, 1968. 146(2): p. 642-656.
79. Dubber, A.C., et al., Some properties of the antifibrinolytically active isomer of aminomethylcyclohexane carboxylic acid. The Lancet, 1964. 284(7373): p. 1317-1319.
80. Hardy, J.-F. and J. Desroches, Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. Canadian journal of anaesthesia, 1992. 39(4): p. 353-365.
81. Dubber, A.H., G. McNicol, and A. Douglas, Amino methyl cyclohexane carboxylic acid (AMCHA), a new synthetic fibrinolytic inhibitor. British journal of haematology, 1965. 11(2): p. 237-245.
82. Castellino, F.J. Biochemistry of human plasminogen. in Seminars in thrombosis and hemostasis. 1984.
83. Sottrup-Jensen, L., et al., The primary structure of human plasminogen: Isolation of two lysine-binding fragments and one "mini"-plasminogen (MW, 38,000) by elastase-catalyzed-specific limited proteolysis. Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis, 1978. 3: p. 191-209.
84. Anonick, P.K., J. Vasudevan, and S.L. Gonias, Antifibrinolytic activities of alpha-N-acetyl-L-lysine methyl ester, epsilon-aminocaproic acid, and tranexamic acid. Importance of kringle interactions and active site inhibition. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1992. 12(6): p. 708-716.
85. Brown, R.S., B.K. Thwaites, and P.D. Mongan, Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Anesthesia & Analgesia, 1997. 85(5): p. 963-970.
86. Shore-Lesserson, L., et al., Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. Anesthesia & Analgesia, 1996. 83(1): p. 18-26.
87. Vanriper, d., et al. Tranexamic acid is hemostatic when administered only during heparinization. In anesthesiology. 1993. Lippincott-raven publ 227 east washington sq, philadelphia, pa 19106.
88. Horrow, J.C., et al., The dose-response relationship of tranexamic acid. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1995. 82(2): p. 383-392.

89. Ammar, T., G. Silvay, and D. Reich, Platelet effects of aprotinin and tranexamic acid. *British Journal Of Anaesthesia*, 1997. 78: p. A. 68-A. 68.
90. Benoni, G., S. Lethagen, and H. Fredin, The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thrombosis research*, 1997. 85(3): p. 195-206.
91. Blauhut, B., et al., Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1994. 108(6): p. 1083-1091.
92. Boylan, J., et al. Tranexamic Acid Prophylaxis In Liver-Transplantation-Coagulation-Factor Trends. In *Anesthesiology*. 1994. Lippincott Williams & Wilkins 530 Walnut St, Philadelphia, Pa 19106-3621 Usa.
93. Dockera, C.J., et al., The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1987. 24(4): p. 309-318.
94. Soslaw, G., J. Horrow, and I. Brodsky, Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *American journal of hematology*, 1991. 38(2): p. 113-119.
95. Tsementzis, S., et al., Fibrinolytic activity after subarachnoid haemorrhage and the effect of tranexamic acid. *Acta neurochirurgica*, 1990. 103(3-4): p. 116-121.
96. Pilbrant, Å., M. Schannong, and J. Vessman, Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *European journal of clinical pharmacology*, 1981. 20(1): p. 65-72.
97. Widlund, L., et al., The disposition of tranexamic acid (AMCA) in various animal species and in man after oral dosage. Stockholm, Sweden: Kabi AB, 1979.
98. Tovi, D. and C. Thulin. Ability Of Tranexamic Acid To Cross Blood-Brain Barrier And Its Use In Patients With Ruptured Intracranial Aneurysms. In *Acta Neurologica Scandinavica*. 1972. Munksgaard Int Publ Ltd 35 Norre Sogade, Po Box 2148, Dk-1016 Copenhagen, Denmark.
99. Ahlberg, A., O. Eriksson, and H. Kjellman, Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 1976. 47(5): p. 486-488.
100. Eriksson, O., H. Kjellman, and L. Nilsson, Tranexamic acid in human milk after oral administration of Cyklokapron® to lactating women. Kabi AB, Stockholm, 1971.
101. Kullander, S. and I.M. Nilsson, Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1970. 49(3): p. 241-242.
102. Walzman, M. and J. Bonnar, Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding, in *New Toxicology for Old*. 1982, Springer. p. 214-220.
103. Sindet- Pedersen, S., Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1987. 27(12): p. 1005-1008.
104. Mannucci, P.M., Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998. 339(4): p. 245-53.
105. Sindet-Pedersen, S. and S. Stenbjerg, Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1986. 44(9): p. 703-707.
106. Souto, J., et al., Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1996. 54(1): p. 27-32.
107. Ramström, G. and M. Blombäck, Tooth extractions in hemophiliacs. *International journal of oral surgery*, 1975. 4(1): p. 1-17.
108. Borea, G., et al., Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery: an alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1993. 75(1): p. 29-31.
109. Ramström, G., et al., Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1993. 51(11): p. 1211-1216.

110. Sindet-Pedersen, S., et al., Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *New England Journal of Medicine*, 1989. 320(13): p. 840-843.
111. Forbes, C., et al., Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *BMJ*, 1972. 2(5809): p. 311-313.
112. Fodstad, H. and B. Liliequist, Spontaneous thrombosis of ruptured intracranial aneurysms during treatment with tranexamic acid (AMCA). *Acta neurochirurgica*, 1979. 49(3-4): p. 129-144.
113. Rydin, E. and P. Lundberg, Tranexamic acid and intracranial thrombosis. *The Lancet*, 1976. 308(7975): p. 49.
114. Davies, D. and D. Howell, Tranexamic acid and arterial thrombosis. *The Lancet*, 1977. 309(8001): p. 49.
115. Albronda, T., J. Gökemeyer, and T. van Haeflen, Transient acute renal failure due to tranexaminic acid therapy for diffuse intravascular coagulation. *The Netherlands journal of medicine*, 1991. 39(1-2): p. 127-128.
116. Fernandez Lucas, M., et al., Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron*, 1995. 69(4): p. 478-479.
117. Robblee, J., Graft Occlusion Following Administration Of Tranexamic Acid. *Anesthesia & Analgesia*, 1995. 80(4): p. SCA141.
118. Coffey, A., et al., The use of tranexamic acid to reduce postoperative bleeding following cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *The American surgeon*, 1995. 61(7): p. 566-568.
119. Horrow, J.C., et al., Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation*, 1991. 84(5): p. 2063-2070.
120. Speekenbrink, R.G., et al., Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranexamic acid, and aprotinin in coronary bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*, 1995. 59(2): p. 438-442.
121. Benoni, G. and H. Fredin, Fibrinolytic Inhibition With Tranexamic Acid Reduces Blood Loss And Blood Transfusion After Knee Arthroplasty A Prospective, Randomised, Double-Blind Study Of 86 Patients. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 1996. 78(3): p. 434-440.
122. Hiippala, S.T., et al., Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia*, 1997. 84(4): p. 839-844.
123. Vermeulen, M., et al., Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 1984. 311(7): p. 432-437.
124. Lindoff, C., G. Rybo, and B. Astedt, Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thrombosis and haemostasis*, 1993. 70(2): p. 238-240.
125. Ekvärn, S., Summary and evaluation of toxicological data. Stockholm, Sweden: KabiVitrum AB, 1983.
126. Theil, P.L., Ophthalmological Examination Of Patients In Long- Term Treatment With Tranexamic Acid. *Acta ophthalmologica*, 1981. 59(2): p. 237-241.
127. Shimada, H., et al., Mutagenicity studies of tranexamic acid. *Oyo Yakuri*, 1979. 18: p. 165-72.
128. Melander, B., et al., Biochemistry and Toxicology of Amikapron®; The Antifibrinolytically Active Isomer of AMCHA. (A Comparative Study with ϵ - Aminocaproic Acid). *Acta pharmacologica et toxicologica*, 1965. 22(4): p. 340-352.
129. Morita, H., H. Tachizowa, and T. Akimoto, Evaluation of the safety of tranexamic acid. Teratogenic effects in mice and rats [in Japanese]. *Oyo Yakuri*, 1971. 5: p. 415-20.
130. Okajima, K., et al., Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired α 2- plasmin inhibitor deficiency. *American journal of hematology*, 1994. 45(1): p. 16-24.

131. Angell, E., Treatment of irregularity of the permanent or adult teeth. *Dental Cosmos*, 1860. 1(1): p. 540-4.
132. Timms, D., Emerson C. Angell (1822-1903). Founding father of rapid maxillary expansion. *Dental historian: Lindsay Club newsletter*, 1997(32): p. 3.
133. Haas, A.J., The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *The Angle orthodontist*, 1965. 35(3): p. 200-217.
134. Timms, D.J., A study of basal movement with rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics*, 1980. 77(5): p. 500-507.
135. Wertz, R.A., Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *American journal of orthodontics*, 1970. 58(1): p. 41-66.
136. Isaacson, R.J. and T.D. Murphy, Some Effects Of Rapid Maxillary Expansion In Cleft Lip And Palate Patients. *The Angle Orthodontist*, 1964. 34(3): p. 143-154.
137. Mommaerts, M., Transpalatal distraction as a method of maxillary expansion. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1999. 37(4): p. 268-272.
138. Zimring, J.F. and R.J. Isaacson, Forces produced by rapid maxillary expansion: III. Forces present during retention. *The Angle orthodontist*, 1965. 35(3): p. 178-186.
139. Barber, A.F. and M. Sims, Rapid maxillary expansion and external root resorption in man: a scanning electron microscope study. *American journal of orthodontics*, 1981. 79(6): p. 630-652.
140. Langford, S. and M. Sims, Root surface resorption, repair, and periodontal attachment following rapid maxillary expansion in man. *American journal of orthodontics*, 1982. 81(2): p. 108-115.
141. Timms, D. and J. Moss, An histological investigation into the effects of rapid maxillary expansion on the teeth and their supporting tissues. *Transactions. European Orthodontic Society*, 1970: p. 263-271.
142. Moss, J., Rapid expansion of the maxillary arch. II. Indications for rapid expansion. *JPO: the journal of practical orthodontics*, 1968. 2(5): p. 215-23 concl.
143. Shetty, V., et al., Biomechanical rationale for surgical-orthodontic expansion of the adult maxilla. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1994. 52(7): p. 742-749.
144. Alpern, M.C. and J.J. Yurosko, Rapid palatal expansion in adults: with and without surgery. *The Angle Orthodontist*, 1987. 57(3): p. 245-263.
145. Greenbaum, K.R. and B.U. Zachrisson, The effect of palatal expansion therapy on the periodontal supporting tissues. *American journal of orthodontics*, 1982. 81(1): p. 12-21.
146. Haas, A., Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *The Angle orthodontist*, 1980. 50(3): p. 189-217.
147. Moss, J., Rapid expansion. *Int J Orthod.*, 1976 Dec. 14(4): p. 15-9.
148. Handelman, C.S., Nonsurgical rapid maxillary alveolar expansion in adults: a clinical evaluation. *The Angle orthodontist*, 1997. 67(4): p. 291-308.
149. Handelman, C.S., et al., Nonsurgical rapid maxillary expansion in adults: report on 47 cases using the Haas expander. *The Angle orthodontist*, 2000. 70(2): p. 129-144.
150. de Silva Fo, O.G., C.V. Boas, and L.F. Capelozza, Rapid maxillary expansion in the primary and mixed dentitions: a cephalometric evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1991. 100(2): p. 171-179.
151. Woods, M., D. Wiesenfeld, and T. Probert, Surgically- assisted maxillary expansion. *Australian dental journal*, 1997. 42(1): p. 38-42.
152. Koudstaal, M., et al., Surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME): a review of the literature. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005. 34(7): p. 709-714.
153. Dawson, P.E., New definition for relating occlusion to varying conditions of the temporomandibular joint. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1995. 74(6): p. 619-627.
154. Guichet, N.F., Biologic laws governing functions of muscles that move the mandible. Part I. Occlusal programming. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1977. 37(6): p. 648-656.

155. Jacobs, J.D., et al., Control of the transverse dimension with surgery and orthodontics. *American journal of orthodontics*, 1980. 77(3): p. 284-306.
156. Cureton, S.L. and M. Cuenin, Surgically assisted rapid palatal expansion: orthodontic preparation for clinical success. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 1999. 116(1): p. 46-59.
157. Rakosi, T., *Color Atlas of Dental Medicine, Orthodontic–Diagnosis, Evaluating the occlusion. Examination of the soft tissues*, 1993: p. 110-11.
158. Redmond, W.R., Digital models: a new diagnostic tool. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 2001. 35(6): p. 386-387.
159. Faber, R., Occlusograms in orthodontic treatment planning. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 1992. 26(7): p. 396-401.
160. White, L., The clinical use of occlusograms. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 1982. 16(2): p. 92-103.
161. Lehman Jr, J.A., A.J. Haas, and D.G. Haas, Surgical orthodontic correction of transverse maxillary deficiency: a simplified approach. *Plastic and reconstructive surgery*, 1984. 73(1): p. 62-66.
162. Betts, N., et al., Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 1994. 10(2): p. 75-96.
163. Ricketts, R.M., Perspectives in the clinical application of cephalometrics: the first fifty years. *The Angle orthodontist*, 1981. 51(2): p. 115-150.
164. Macchi, A., et al., Three-dimensional digital modeling and setup. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2006. 129(5): p. 605-610.
165. Epker, B.N., J.P. Stella, and L.C. Fish, *Dentofacial deformities: integrated orthodontic and surgical correction*. 1995.
166. Timms, D. and D. Vero, The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis. *British Journal of Oral Surgery*, 1981. 19(3): p. 180-196.
167. Mossaz, C., F. Byloff, and M. Richter, Unilateral and bilateral corticotomies for correction of maxillary transverse discrepancies. *The European Journal of Orthodontics*, 1992. 14(2): p. 110-116.
168. Capelozza, F.L., et al., Non-surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 1995. 11(1): p. 57-66; discussion 67-70.
169. Inoue, N., et al., Radiographic observation of rapid expansion of human maxilla. *The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University*, 1970. 17(3): p. 249-261.
170. Northway, W.M. and J.B. Meade Jr, Surgically assisted rapid maxillary expansion: a comparison of technique, response, and stability. *The Angle orthodontist*, 1997. 67(4): p. 309-320.
171. Melsen, B., Palatal growth studied on human autopsy material: a histologic microradiographic study. *American journal of orthodontics*, 1975. 68(1): p. 42-54.
172. Harrison, J.E. and D. Ashby, Orthodontic treatment for posterior crossbites. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. 1.
173. Oulis, C., et al., The effect of hypertrophic adenoids and tonsils on the development of posterior crossbite and oral habits. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 1993. 18(3): p. 197-201.
174. Zhu, J., et al., Posterior crossbites in children. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 1996. 17(11): p. 1051-4, 1056, 1058.
175. Ishikawa, H., et al., Scar tissue distribution on palates and its relation to maxillary dental arch form. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 1998. 35(4): p. 313-319.
176. Kim, T., et al., Constriction of the maxillary dental arch by mucoperiosteal denudation of the palate. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 2002. 39(4): p. 425-431.

177. King, L., E.F. Harris, and E.A. Tolley, Heritability of cephalometric and occlusal variables as assessed from siblings with overt malocclusions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1993. 104(2): p. 121-131.
178. Westling, L. and B. Mohlin, Palatal dimensions and some inherited factors (body height and metacarpal index). *Swedish dental journal*, 1995. 20(4): p. 141-149.
179. Symons, A., G. Townsend, and T. Hughes, Dental characteristics of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of dentistry for children*, 2002. 69(3): p. 277-283.
180. Barbosa, V., A. Maganzini, and L. Nieberg, Dento-skeletal implications of Klippel-Feil syndrome [a case report]. *The New York state dental journal*, 2005. 71(1): p. 48-51.
181. Koudstaal, M., et al., The Rotterdam Palatal Distractor: introduction of the new bone-borne device and report of the pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2006. 35(1): p. 31-35.
182. Rice, D.P., R. Rice, and I. Thesleff, Molecular mechanisms in calvarial bone and suture development, and their relation to craniosynostosis. *The European Journal of Orthodontics*, 2003. 25(2): p. 139-148.
183. Persson, M. and B. Thilander, Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *American journal of orthodontics*, 1977. 72(1): p. 42-52.
184. Alden, T.D., K.Y. Lin, and J.A. Jane, Mechanisms of premature closure of cranial sutures. *Child's Nervous System*, 1999. 15(11-12): p. 670-675.
185. Hirano, A., S. Akita, and T. Fujii, Craniofacial deformities associated with juvenile hyperthyroidism. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 1995. 32(4): p. 328-333.
186. Carlsen, N., P. Krasilnikoff, and M. Eiken, Premature Cranial Synostosis in X- Linked Hypophosphatemic Rickets: Possible Precipitation by 1- alpha- OH- Cholecalciferol Intoxication. *Acta Paediatrica*, 1984. 73(1): p. 149-154.
187. Cohen, M.M., Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *American journal of medical genetics*, 1993. 47(5): p. 581-616.
188. Silverstein, K. and P.D. Quinn, Surgically-assisted rapid palatal expansion for management of transverse maxillary deficiency. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1997. 55(7): p. 725-727.
189. Müller, H.P. and T. Eger, Gingival phenotypes in young male adults. *Journal of clinical periodontology*, 1997. 24(1): p. 65-71.
190. Müller, H.-P. and T. Eger, Masticatory mucosa and periodontal phenotype: a review. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2002. 22(2).
191. Müller, H.-P., N. Schaller, and T. Eger, Ultrasonic determination of thickness of masticatory mucosa: a methodologic study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999. 88(2): p. 248-253.
192. Aznar, T., et al., Dental arch diameters and relationships to oral habits. *The Angle orthodontist*, 2006. 76(3): p. 441-445.
193. Löfstrand-Tideström, B., et al., Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children. *The European Journal of Orthodontics*, 1999. 21(4): p. 323-332.
194. Nishimura, T. and K. Suzuki, Anatomy of oral respiration: morphology of the oral cavity and pharynx. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 2002(550): p. 25-28.
195. Sorel, O., [Rapid palatal expansion for the treatment of maxillary constriction]. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*, 2004. 105(1): p. 26-36.
196. Taspinar, F., H. Üçüncü, and S.E. Bishara, Rapid maxillary expansion and conductive hearing loss. *The Angle orthodontist*, 2003. 73(6): p. 669-673.
197. Usumez, S., et al., Effect of rapid maxillary expansion on nocturnal enuresis. *The Angle orthodontist*, 2003. 73(5): p. 532-538.
198. Timms, D., Effect of rapid maxillary expansion on hearing loss. *The Angle orthodontist*, 1997. 67(4): p. 244-246.
199. Ceylan, İ., H. Oktay, and M. Demirci, The effect of rapid maxillary expansion on conductive hearing loss. *The Angle orthodontist*, 1996. 66(4): p. 301-308.

200. Fingeroth, A., Orthodontic-orthopedics as related to respiration and conductive hearing loss. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 1990. 15(2): p. 83-89.
201. Timms, D.J., Rapid maxillary expansion in the treatment of nocturnal enuresis. *The Angle Orthodontist*, 1990. 60(3): p. 229-233.
202. Bressmann, T., et al., Nasalance distance and ratio: Two new measures. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 2000. 37(3): p. 248-256.
203. Wriedt, S., et al., Surgically assisted rapid palatal expansion an acoustic rhinometric, morphometric and sonographic investigation. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 2001. 62(2): p. 107-115.
204. Bishara, S.E. and R.N. Staley, Maxillary expansion: clinical implications. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1987. 91(1): p. 3-14.
205. Liang, W., Y. Xu, and X. Zhang, [Maxillary expansion with magnetic force: an animal experimental study]. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology*, 1998. 16(1): p. 37-39.
206. Davidovitch, M., et al., Skeletal and dental response to rapid maxillary expansion with 2-versus 4-band appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2005. 127(4): p. 483-492.
207. Gerlach, K.L. and C. Zahl, Surgically assisted rapid palatal expansion using a new distraction device: report of a case with an epimucosal fixation. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005. 63(5): p. 711-713.
208. Glassman, A.S., et al., Conservative surgical orthodontic adult rapid palatal expansion: sixteen cases. *American journal of orthodontics*, 1984. 86(3): p. 207-213.
209. Kraut, R.A., Surgically assisted rapid maxillary expansion by opening the midpalatal suture. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1984. 42(10): p. 651-655.
210. Gerlach, K.L. and C. Zahl, Transversal palatal expansion using a palatal distractor. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 2003. 64(6): p. 443-449.
211. Brown, G.V.I., *The surgery of oral and facial diseases and malformations: their diagnosis and treatment including plastic surgical reconstruction*. 1938: Lea & Febiger.
212. Köle, H., Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1959. 12(5): p. 515-529.
213. Converse, J.M. and S.L. Horowitz, The surgical-orthodontic approach to the treatment of dentofacial deformities. *American journal of orthodontics*, 1969. 55(3): p. 217-243.
214. Steinhäuser, E., Midline splitting of the maxilla for correction of malocclusion. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*, 1972. 30(6): p. 413.
215. Bell, W. and J. Jacobs, Surgical-orthodontic correction of horizontal maxillary deficiency. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*, 1979. 37(12): p. 897-902.
216. Kennedy, J.W., et al., Osteotomy as an adjunct to rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics*, 1976. 70(2): p. 123-137.
217. Timms, D.J., Rapid maxillary expansion. 1981: Eur Orthodontic Soc.
218. Betts NJ, Z.V. and Surgically assisted maxillary expansion. In: Fonseca RJ, editor. *Oral and maxillofacial surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders., 2000: p. p. 211-31.
219. Schimming, R., et al., Surgical and orthodontic rapid palatal expansion in adults using Glassman's technique: retrospective study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000. 38(1): p. 66-69.
220. Bays, R.A. and J.M. Greco, Surgically assisted rapid palatal expansion: an outpatient technique with long-term stability. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1992. 50(2): p. 110-113.
221. Pogrel, M., et al., Surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 1991. 7(1): p. 37-41.

222. Bierenbroodspot, F., et al., [Surgically assisted rapid maxillary expansion: a retrospective study]. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*, 2002. 109(8): p. 299-302.
223. Pearson, A., S. Davies, and P. Sandler, Surgically assisted rapid palatal expansion: a modified approach in a patient with a missing lateral incisor. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 1995. 11(3): p. 235-238.
224. Morselli, P., Surgical maxillary expansion: a new minimally invasive technique. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 1997. 25(2): p. 80-84.
225. Wiltfang, J., P. Kessler, and F. Neukam, [Endoscopically-assisted LeFort I osteotomy in distraction procedures of the maxilla]. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG*, 2002. 6(4): p. 231-235.
226. Lehman Jr, J. and A. Haas, Surgical-orthodontic correction of transverse maxillary deficiency. *Clinics in plastic surgery*, 1989. 16(4): p. 749-755.
227. Chung, C.-H., et al., Maxillary sagittal and vertical displacement induced by surgically assisted rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2001. 120(2): p. 144-148.
228. Berger, J.L., et al., Stability of orthopedic and surgically assisted rapid palatal expansion over time. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 1998. 114(6): p. 638-645.
229. Neyt, N.M., et al., Problems, obstacles and complications with transpalatal distraction in non-congenital deformities. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2002. 30(3): p. 139-143.
230. Mew, J., Long-term effect of rapid maxillary expansion. *European journal of orthodontics*, 1993. 15(6): p. 543.
231. Velázquez, P., E. Benito, and L.A. Bravo, Rapid maxillary expansion. A study of the long-term effects. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 1996. 109(4): p. 361-367.
232. Vardimon, A., T. Graber, and S. Pitaru, Repair process of external root resorption subsequent to palatal expansion treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1993. 103(2): p. 120-130.
233. Mehra, P., et al., Life-threatening, delayed epistaxis after surgically assisted rapid palatal expansion: a case report. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1999. 57(2): p. 201-204.
234. Carmen, M., et al., Periodontal evaluation in patients undergoing maxillary expansion. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2000. 11(5): p. 491-494.
235. Lanigan, D.T. and S.M. Mintz, Complications of surgically assisted rapid palatal expansion: review of the literature and report of a case. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2002. 60(1): p. 104-110.
236. Öztürk, M., et al., Pulpal blood flow: effects of corticotomy and midline osteotomy in surgically assisted rapid palatal expansion. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2003. 31(2): p. 97-100.
237. Harada, K., M. Sato, and K. Omura, Blood-flow change and recovery of sensibility in the maxillary dental pulp during and after maxillary distraction: a pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2004. 98(5): p. 528-532.
238. Marzola, C., *Fundamentos de cirurgia buco maxilo facial*. Bauru: Ed. Independente, 2005.
239. Ramieri, G., et al., Transverse maxillary distraction with a bone-anchored appliance: dento-periodontal effects and clinical and radiological results. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005. 34(4): p. 357-363.
240. Mommaerts, M.Y., J. Collado, and J.M. Bueno, Morbidity related to “endocorticotomies” for transpalatal osteodistraction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2008. 36(4): p. 198-202.

241. Lagravère, M.O., et al., Transverse, vertical, and anteroposterior changes from bone-anchored maxillary expansion vs traditional rapid maxillary expansion: a randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2010. 137(3): p. 304. e1-304. e12.
242. Marchetti, C., et al., Surgically assisted rapid palatal expansion vs. segmental Le Fort I osteotomy: transverse stability over a 2-year period. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2009. 37(2): p. 74-78.
243. Sokucu, O., et al., Stability in dental changes in RME and SARME: a 2-year follow-up. *The Angle orthodontist*, 2009. 79(2): p. 207-213.
244. Chamberland, S. and W.R. Proffit, Closer look at the stability of surgically assisted rapid palatal expansion. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008. 66(9): p. 1895-1900.
245. Lanigan, D.T., K. Romanchuk, and C.K. Olson, Ophthalmic complications associated with orthognathic surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1993. 51(5): p. 480-494.
246. Chuah, C. and P. Mehra, Bilateral lingual anesthesia following surgically assisted rapid palatal expansion: report of a case. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005. 63(3): p. 416-418.
247. Alling, C.C., Dysesthesia of the lingual and inferior alveolar nerves following third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1986. 44(6): p. 454-457.
248. Madeira, M.C., Anatomia da face: bases anátomo-funcionais para a prática odontológica, in *Anatomia da face: bases anátomo-funcionais para a prática odontológica*. 1997, Sarvier.
249. Li, K.K., J.G. Meara, and P.A. Rubin, Orbital compartment syndrome following orthognathic surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1995. 53(8): p. 964-968.
250. Williams, B.J., et al., Complications following surgically assisted rapid palatal expansion: a retrospective cohort study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012. 70(10): p. 2394-2402.
251. Azenha, Marcelo Rodrigues, et al. "Expansão Rápida da Maxila Cirurgicamente Assistida. Revisão da Literatura, Técnica Cirúrgica e Relato de Caso." *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* 2008. 49(1): p. 25-30.
252. Turvey, T.A. and R. Fonseca, The anatomy of the internal maxillary artery in the pterygopalatine fossa: its relationship to maxillary surgery. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*, 1980. 38(2): p. 92.
253. Chrcanovic, B.R. and A.L.N. Custódio, Orthodontic or surgically assisted rapid maxillary expansion. *Oral and maxillofacial surgery*, 2009. 13(3): p. 123-137.
254. Dergin, G., et al., Complications related to surgically assisted rapid palatal expansion. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2015. 119(6): p. 601-607.
255. Oliveira, M.Z.d., et al., Importância clínica do diagnóstico de fratura da crista alveolar nos procedimentos de expansão rápida de maxila assistida cirurgicamente. *Rev. clín. ortodon. Dental Press*, 2007. 6(1): p. 85-90.
256. Bell, W.H. and B.N. Epker, Surgical-orthodontic expansion of the maxilla. *American journal of orthodontics*, 1976. 70(5): p. 517-528.
257. Vandersea, B.A., A.T. Ruvo, and D.E. Frost, Maxillary transverse deficiency—surgical alternatives to management. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 2007. 19(3): p. 351-368.
258. Sher, M.R., A survey of complications in segmental orthognathic surgical procedures. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1984. 58(5): p. 537-539.
259. Gauthier, C., et al., Periodontal effects of surgically assisted rapid palatal expansion evaluated clinically and with cone-beam computerized tomography: 6-month

- preliminary results. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011. 139(4): p. S117-S128.
260. Seeberger, R., et al., Changes after surgically-assisted maxillary expansion (SARME) to the dentoalveolar, palatal and nasal structures by using tooth-borne distraction devices. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011. 49(5): p. 381-385.
 261. Sygouros, A., et al., Surgically assisted rapid maxillary expansion: cone-beam computed tomography evaluation of different surgical techniques and their effects on the maxillary dentoskeletal complex. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2014. 146(6): p. 748-757.
 262. Mermer, R.W., C.A. Rider, and D.B. Cleveland, Nasopalatine canal cyst: a rare sequelae of surgical rapid palatal expansion. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1995. 80(6): p. 620.
 263. Sammanbds, N., et al., Blood loss and transfusion requirements in orthognathic surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1996. 54(1): p. 21-24.
 264. Ickx, B.E., et al., Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and red blood cell transfusion requirements during the late stages of liver transplantation. *Transfusion*, 2006. 46(4): p. 595-605.
 265. Bulutcu, F.S., et al., Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? *Pediatric Anesthesia*, 2005. 15(1): p. 41-46.
 266. Camarasa, M., et al., Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *British journal of anaesthesia*, 2006. 96(5): p. 576-582.
 267. Guyuron, B., C. Vaughan, and B. Schlecter, The role of DDAVP (desmopressin) in orthognathic surgery. *Annals of plastic surgery*, 1996. 37(5): p. 516-519.
 268. Tanos, M. and J. Dunning, Is recombinant activated factor VII useful for intractable bleeding after cardiac surgery? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2006. 5(4): p. 493-498.
 269. Casati, V., et al., Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 1999. 68(6): p. 2252-2256.
 270. Bernet, F., et al., Reduction of Blood Loss and Transfusion Requirements After Coronary Artery Bypass Grafting: Similar Efficacy of Tranexamic Acid and Aprotinin in Aspirin- treated Patients. *Echocardiography*, 1985. 2(2): p. 92-97.
 271. Dunn C.J. , G.K.L., Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Review. . Drugs*, 1999 Jun. 57(6): p. 1005-32.
 272. Yu, C., et al., Intra-operative blood loss and operating time in orthognathic surgery using induced hypotensive general anaesthesia: prospective study. *Hong Kong Medical Journal*, 2000. 6(3): p. 307-311.
 273. Mackie, D., W.S. Blau, and E.R. Kafer, Hypotensive anesthesia and orthognathic surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 1993. 76(3): p. 667.
 274. Suttner, S., et al., Cerebral effects and blood sparing efficiency of sodium nitroprusside-induced hypotension alone and in combination with acute normovolaemic haemodilution. *British journal of anaesthesia*, 2001. 87(5): p. 699-705.
 275. Segal, J.B., et al., Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta- analysis. *Transfusion*, 2004. 44(5): p. 632-644.
 276. Murray, D., Acute normovolemic hemodilution. *European Spine Journal*, 2004. 13(1): p. S72-S75.
 277. Moenning, J.E., et al., Average blood loss and the risk of requiring perioperative blood transfusion in 506 orthognathic surgical procedures. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1995. 53(8): p. 880-883.
 278. Rodrigo, C., Induced hypotension during anesthesia with special reference to orthognathic surgery. *Anesthesia progress*, 1995. 42(2): p. 41.

279. Chan, W., D. Smith, and W. Ware, Effects of hypotensive anesthesia in anterior maxillary osteotomy. *Journal of oral surgery* (American Dental Association: 1965), 1980. 38(7): p. 504-508.
280. Murphy, M.A., Bilateral posterior ischemic optic neuropathy after lumbar spine surgery. *Ophthalmology*, 2003. 110(7): p. 1454-1457.
281. Hynes, M., P. Calder, and G. Scott, The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *The Knee*, 2003. 10(4): p. 375-377.
282. Ho, K. and H. Ismail, Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesthesia and intensive care*, 2003. 31(5): p. 529.
283. Neilipovitz, D.T., Tranexamic acid for major spinal surgery. *European Spine Journal*, 2004. 13(1): p. S62-S65.
284. Laupacis, A. and D. Fergusson, Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesthesia & Analgesia*, 1997. 85(6): p. 1258-1267.
285. Patatian, E. and S.E. Fugate, Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. *Annals of Pharmacotherapy*, 2006. 40(12): p. 2205-2210.
286. Carter, G., et al., Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2003. 61(12): p. 1432-1435.
287. Carter, G. and A. Goss, Tranexamic acid mouthwash—a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2003. 32(5): p. 504-507.
288. Ortmann, E., M. Besser, and A. Klein, Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *British journal of anaesthesia*, 2013. 111(4): p. 549-563.
289. Senghore, N. and M. Harris, The effect of tranexamic acid (cyclokapron) on blood loss after third molar extraction under a day case general anaesthetic. *British dental journal*, 1999. 186(12).
290. Zellin, G., et al., Evaluation of hemorrhage depressors on blood loss during orthognathic surgery: a retrospective study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2004. 62(6): p. 662-666.
291. Choi, W.S., M.G. Irwin, and N. Samman, The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009. 67(1): p. 125-133.
292. Verstraete, M., Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*, 1985. 29(3): p. 236-261.
293. Molenaar, I., et al., Efficacy and Safety of Antifibrinolytic Drugs in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta- Analysis. *American journal of transplantation*, 2007. 7(1): p. 185-194.
294. Berntorp, E., C. Follrud, and S. Lethagen, No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thrombosis and haemostasis*, 2001. 86(2): p. 714-715.
295. Reid, R.W., et al., The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesthesia & analgesia*, 1997. 84(5): p. 990-996.
296. Zonis, Z.e., et al., The effect of preoperative tranexamic acid on blood loss after cardiac operations in children. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1996. 111(5): p. 982-987.
297. Casati, V., About dosage schemes and safety of tranexamic acid in cardiac surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2003. 99(1): p. 236-236.
298. Thiagarajamurthy, S., A. Levine, and J. Dunning, Does prophylactic tranexamic acid safely reduce bleeding without increasing thrombotic complications in patients undergoing cardiac surgery? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2004. 3(3): p. 489-494.

299. Sankar, D., et al., Evaluation of the efficacy of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery. A prospective, randomized clinical study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2012. 41(6): p. 713-717.
300. Stewart, A., et al., Aprotinin reduces blood loss and the need for transfusion in orthognathic surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2001. 39(5): p. 365-370.
301. Flood, T., et al., Cross-match requirements in orthognathic surgery: an audit. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1990. 28(5): p. 292-294.
302. Gersel-Pedersen, N., Salivary fibrinolytic activity before and after oral surgery estimated on different types of fibrin. *International journal of oral surgery*, 1976. 5(6): p. 270-275.
303. Horrow, J.C., et al., The Dose-Response Relationship of Tranexamic Acid. *Survey of Anesthesiology*, 1996. 40(1): p. 9.
304. Fiechtner, B.K., et al., Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*, 2001. 92(5): p. 1131-1136.
305. Precious, D., W. Splinter, and D. Bosco, Induced hypotensive anesthesia for adolescent orthognathic surgery patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1996. 54(6): p. 680-683.
306. Dolman, R.M., et al., The effect of hypotensive anesthesia on blood loss and operative time during Le Fort I osteotomies. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2000. 58(8): p. 834-839.
307. Casati, V., et al., Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2000. 120(3): p. 520-527.
308. Dowd, N.P., et al., Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002. 97(2): p. 390-399.
309. Jamieson, W., et al., Beneficial effect of both tranexamic acid and aprotinin on blood loss reduction in reoperative valve replacement surgery. *Circulation*, 1997. 96(9 Suppl): p. II-96-100; discussion II-100-1.
310. Kovesi, T. and D. Royston, Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure. *Vox sanguinis*, 2003. 84(1): p. 2-10.
311. Wells, P.S., Safety and efficacy of methods for reducing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *American journal of therapeutics*, 2002. 9(5): p. 377-388.
312. Jabalameli, M. and K. Zakeri, Evaluation of Topical Tranexamic Acid on Intraoperative Bleeding in Endoscopic Sinus Surgery. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 2015. 31(4).
313. Baric, D., et al., Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2007. 31(3): p. 366-371.
314. De Bonis, M., et al., Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000. 119(3): p. 575-580.
315. Kaewpradub, P., B. Apipan, and D. Rummasak, Does tranexamic acid in an irrigating fluid reduce intraoperative blood loss in orthognathic surgery? A double-blind, randomized clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011. 69(6): p. e186-e189.
316. Guerriero, C., et al., Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One*, 2011. 6(5): p. e18987.
317. Dakir, A., V.E. Balakrishnan Ramalingam, and P. Dhanavelu, Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Maxillofacial Trauma Surgery—A Pilot Study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014. 8(5): p. ZC06.

318. Karimi A, Mohammadi SS, Hasheminasab M. Efficacy of tranexamic acid on blood loss during bimaxillary osteotomy: A randomized double blind clinical trial. Saudi J Anaesth. 2012 Jan; 6(1): 41-5.



ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı :91

16.03.2016

Konu :Prof. Dr. Zerrin Çebi

Sayın Prof. Dr. Zerrin Çebi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

İlgi: Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalının 22/01/2016 gün ve 27415 sayılı yazısı.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2016/1 dosya nolu "Traneksamik asit kullanımının cerrahi destekli rapid palatal ekspansiyon uygulanan hastalarda intraoperatif kan kaybı üzerine etkisinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 16/03/2016 tarih ve 29 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk Haznedaroğlu
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Eki: İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	EMİNE	Soyadı	AKBAŞ
Doğ.Yeri	İNGİLTERE	Doğ.Tar.	25.07.1988
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	17807787690
Email	emineekbas@hotmail.com	Tel	05353629427

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi	2016
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2011
Lise	Kanuni Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Arş.Gör.Dt.	İstanbul Üniversitesi	2012-2016
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Orta	Orta	Orta	54	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	95		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi
EndNote	İyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Müzik, gezi kitapları

Kurslar

- Dento- Maxillofacial Trauma- Basic Treatment Ans Osteosynthesis Techniques, 21 May 2014, 21th International Taoms Congress, Bodrum, Turkey.
- S.O.R.G. Course "Surgery First- Developments In Orthognathic Surgery", 7 Jan 2014, Berlin, Germany
- Advanced Course For Dentists From Turkey, 12-13 November 2015, Basel Switzerland
- Hands- On Human Cadaver Dissection Course, 24-25 January 2015, Anatomy Training Centre, Centre Of Anatomy And Cell Biology Medical University Of Vienna, Australia
- S.O.R.G. Preprosthetic Reconstructive Live Surgery Course 17-18 April 2015, Istanbul, Turkey

Seminer ve Konferanslar

- Dr. Myron Nevins Ile Implant Ve Estetik Semineri, 23 Haziran 2012, Istanbul, Türkiye
- Global Diş Hekimliği Derneği "Cerrahi Konuşuyoruz" Semineri, 15 Aralık 2012, Istanbul, Türkiye
- Oral Implantolojide Sorunlar Ve Çözümleri, 8 Aralık 2012, Istanbul, Türkiye.
- "Aynı Günde Sabit Dişler" Dişsiz Hastada Maksimum Yaşam Kalitesi. All-On-4 Konsept: Cerrahi Ve Protetik Yaklaşımlar. 11 Mayıs 2013, Istanbul, Türkiye
- Periimplantititis, Günümüzün Kanayan Yarası, 18 May 2013, Istanbul ,Türkiye
- 2013 Biohorizons Global Symposium, 25-27 April 2013, Miami,Florida,Usa
- 7th International Congress Acbid, 29 May- 2 June 2013, Antalya, Turkey.
- İleri Implant Cerrahisinde Doğru Bilinen Yanlışlar Semineri, 26 Nisan 2014, Istanbul, Türkiye
- Trias Implant System 27 October 2014, Hamburg, Germany
- Biohorizon Implant Sistemi "İyi, Kötü, Çirkin" Semineri, 18 Ekim 2014, Istanbul, Türkiye.
- İleri Implant Cerrahisinde Doğru Bilinen Yanlışlar, 2014, Istanbul, Türkiye
- 21st International Scientific Congress Taoms 2014, 18-22 May 2014, Bodrum, Turkey

- 22nd International Scientific Congress Taoms 2015, 19-22 May 2015, Bodrum, Turkey
- 23rd International Scientific Congress Taoms 2016, 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey

Posterler

- ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E**, Reconstruction of hyperatrophic maxilla with anterior iliac crest augmentation.; pp-145, p131. Oral and Maxillofacial Surgery Society, 7th International Congress, 29 May-2 June 2013, Antalya, Turkey.
- ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E**, CEBI Z, Immediate Implantation of cyst cavities; two cases, two year follow up.; pp-146, p131. Oral and Maxillofacial Surgery Society, 7th International Congress, 29 May-2 June 2013, Antalya, Turkey.
- ISLER C, CANSIZ E, DINDAR B, **AKBAS E**, Rehabilitation Of Amelogenesis Imperfecta With Orthognathic Surgery And Prosthodontics Treatment: A Case Report.; pp-151, p 133. Oral and Maxillofacial Surgery Society, 7th International Congress, 29 May-2 June 2013, Antalya, Turkey.
- ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E.**, Reconstruction Of Mandible With Iliac Crest Augmentation And Implantation After Odontogenic Tumor Operation.;pp-163, p 137. Oral and Maxillofacial Surgery Society, 7th International Congress, 29 May-2 June 2013, Antalya, Turkey.
- BASARAN B., ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E.**, Cerrahi Destekli Hızlı Palatal Ekspansiyonun Nadir Bir Komplikasyonu, Vaka Raporu. Pp:0199, p82. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 21th International Scientific Congress. 18-22 May 2014, Bodrum,Turkey.
- ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E.**, İliak Krestten Greft Alınması Sonrası Nadir Rastlanılan Bir Komplikasyon: Yara Ekspozisyonu; Vaka Raporu. Pp:0203, p83. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 21th International Scientific Congress. 18-22 May 2014, Bodrum,Turkey.
- GUMUSDAL A, ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E.**, Surgical Procedure of a Foreign Body in the Left Buccal Area. p128. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 22nd International Scientific Congress. 19-22 May 2015, Bodrum,Turkey.

- GUMUSDAL A, ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E.**, Ossifying Fibroma in MandibulaCorpus Region. p128. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 22nd International Scientific Congress. 19-22 May 2015, Bodrum, Turkey.
- GUMUSDAL A, CANSIZ E, **AKBAS E.**, ISLER C, Enucleation of Huge Odontogenic Cyst. ps030. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.
- GUMUSDAL A, CANSIZ E, **AKBAS E.**, ISLER C, Chin Reconstruction in Mandibular Deviation. ps031. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.
- GUMUSDAL A, CANSIZ E, **AKBAS E.**, ISLER C, Extraoral Fistula Revision. ps032. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.
- **AKBAŞ E.**, CANSIZ E, İŞLER C, Keratocystic Odontogenic Tumor in the Maxillary Sinus: A Case Report. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.
- OZDEN E., **AKBAŞ E.**, CANSIZ E, İŞLER C., Pathological Fracture of Mandible due to Faulty Miniplates Osteosynthesis. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.
- **AKBAŞ E.**, KARABULUT I, CANSIZ E, İŞLER C, Bilateral Keratocystic Odontogenic Tumor: A Case Report., ps268 Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.
- **AKBAŞ E.**, CANSIZ E., A Dentigerous Cyst in a Child: A Case Report., ps283. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.
- KARACAN O., **AKBAŞ E.**, CANSIZ E, İŞLER C., Pathological Fracture due to MRONJ: A Case Report. ps022. Turkish Association of Oral and Maxillofacial

Surgeons, 23rd International Scientific Congress. 26-30 May 2016, Bodrum, Turkey.

Yayınlar

- ISLER C, CANSIZ E, **AKBAS E**, CEBI Z., Open Reduction Of Mandibular Condyle Neck Fractures: Case Report And Literature Review. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry. 48(3) p59-66, 2014.

Uluslararası Sunumlar

- **AKBAS E.**, ISLER C, CANSIZ E, Cerrahi Destekli Hızlı Palatal Ekspansiyon Hakkında Genel Bilgiler Ve Rastladığımız Nadir Bir Komplikasyon; Inferior Meatusdaki Perforasyona Bağlı Fistül Formasyonu. Op-022, p 43. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 21th International Scientific Congress. 18-22 May 2014, Bodrum, Turkey.

Üyelikler

- ITI Membership
- Türk Oral ve Maksillofasiyal Derneği