

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA İSOTRETİNOİN
TEDAVİSİNİN TÜKÜRÜK BEZİ FONKSİYONLARINA
ETKİSİNİN TC-99M PERTEKNETAT TÜKÜRÜK BEZİ
SİNTİGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ebru ÖRSAL

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Bedri SEVEN**

**UZMANLIK TEZİ
ERZURUM - 2010**

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tükürük Bezleri Anatomisi.....	3
2.1.1. Minör tükürük bezleri	3
2.1.2. Major tükürük bezleri.....	4
2.1.2.1. Parotis bezi.....	4
2.1.2.2. Submandibuler bez	4
2.1.2.3. Sublingual bez	5
2.2. Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi ve Histolojisi.....	5
2.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi	7
2.4. Tükürük Fonksiyonları.....	9
2.5. Akne Vulgaris	9
2.5.1. Lokal tedavi.....	13
2.5.2. Sistemik tedavi.....	14
2.5.3. Skar tedavisi	15
2.6. Oral İzotretinoin Tedavisi	15
2.7. Tükürük Bezlerini Görüntüleme Yöntemleri	17
2.8. Tükürük Bezi Sintigrafisi	18
2.8.1. Teknesyum-99m perteknetat	20
2.8.2. Galyum-67	21
2.8.3. İşaretleli lökosit sintigrafi çalışması	21
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	23
3.1. Olgular	23
3.2. Tükürük Bezi Sintigrafisi.....	23
3.3. Tükürük Bezlerinin Semikantitatif Analizi.....	25
3.4. İstatistik.....	27

4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	33
SONUÇ	38
KAYNAKLAR	39

ONAY

“Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin tükürük bezi fonksiyonlarına etkisinin Tc-99m perteknetat tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendirilmesi” isimli çalışmamızın Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 06.03.2009 tarih ve 56 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 17.04.2009 tarih ve 98 sayılı kararı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 17.06.2009 tarihi 4 no’lu oturum 71 protokol sayısı ile tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve çalışmamıza onay verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile önemli katkısı olan hocam Sayın Prof. Dr. Erhan VAROĞLU'na, eğitimimin ve tez çalışmamın tamamlanmasında büyük emekleri olan hocam Yrd. Doç. Dr. Bedri SEVEN'e, asistanlığım süresince görüşleri ile bana yardımcı ve destek olan hocam Yrd. Doç. Dr. Ali ŞAHİN'e,

Tez çalışmamda emeği geçen Dermatoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Teoman ERDEM'e ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kimya mühendisi arkadaşlara, hemşirelere, teknisyen arkadaşlara ve personelimize,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Ebru ÖRSAL

ÖZET

Ağız kuruluğunun birçok sebebi vardır. En yaygın nedeni ilaç yan etkisidir. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan isotretinoinin ağız, dudak mukozasındaki değişiklikleri ve ağız kuruluğuna sebep olduğu iyi bilinir.

Semikantitatif tükürük bezi sintigrafisi, tükürük disfonksiyonunun etiyolojisini ve derecesini belirlemede kullanılır. Uygulamanın duyarlılığı yüksektir. Tükürük bezi sintigrafisi invaziv olmayan, düşük dozimetrelili, normal fizyolojiyi engellemeyen bir çalışmadır. Teknesyum-99m perteknetat intravenöz enjeksiyon sonrasında major tükürük bezleri tarafından tutulur. Tükürük bezi sintigrafisi bez fonksiyonları hakkında uptake oranı, konsantrasyon ve ejeksiyon fraksiyonu gibi kantitatif veriler sağlayabilir.

Akne tedavisi için isotretinoin kullanan hastalarda ağız kuruluğunun değerlendirilmesi için, tedavi öncesinde, tedavinin 3. ve 6. aylarında tükürük bezi sintigrafi çalışması yapıldı. Hastalar, yaşları 18 ile 27 yıl (yaş ortalaması: 20.1 yıl) arasında değişen 8 erkek, 22 kadın toplam 30 kişiden oluşmaktaydı. İntravenöz yol ile 185 MBq (5 mCi) Teknesyum-99m perteknetatın verilmesini takiben her biri 60 sn lik 25 görüntü alındı. Sağ-sol parotis ve sağ-sol submandibuler bezler ile zemin için ilgi alanlarının belirlenmesinden sonra oluşturulan zaman aktivite eğrilerinden uptake oranı, maksimum akümülyasyon ve ejeksiyon fraksiyon yüzdeleri hesaplandı. Parametreler tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayı için karşılaştırıldı.

Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı ile tedavinin 3. ayı ve 6. ayında elde edilen parametrelerin karşılaştırılması sonucunda 3. ve 6. aylarda parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüşlerin olduğu tespit edildi ($p=0.000$).

Sonuç olarak, tükürük bezi sintigrafi çalışmasının, isotretinoin gibi tükürük bezi fonksiyonlarını da etkileyen ilaçların etkisinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek kolay uygulanabilen ve tekrarlanabilen bir tanı yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tükürük bezi sintigrafisi, Teknesyum-99m perteknetat, İso-tretinoin, Akne vulgaris.

ABSTRACT

There are lots of causes for xerostomia and the most common reason for xerostomia is the side effects of drugs. Systemic retinoids, used in the treatment of acne vulgaris, are well known to cause dryness of the mouth and changes in oral and lip mucosa.

Semiquantitative salivary gland scintigraphy with high sensitivity is useful in the determination of the etiology and the degree of salivary dysfunction. Salivary gland scintigraphy, which is a non-invasive application with low dosimetry, does not interfere with the normal physiology. Technetium-99m pertechnetate is trapped by the major salivary glands after intravenous injection. Salivary gland scintigraphy can provide quantitative data about glandular function such as uptake ratio, concentration and excretion fraction.

To assess dry mouth, semiquantitative salivary gland scintigraphy was performed in the patients treated with isotretinoin for acne vulgaris, before the treatment, at the 3rd and 6th months of the treatment. A total of 30 patients (22 females and 18 males), aged between 18 and 27 years (mean: 20.1) were involved in the study. Twenty-five images, each 60 seconds, were obtained from the patients after the intravenous administration of technetium-99m pertechnetate at 185 MBq (5 mCi) dose. Uptake ratio, the maximal accumulation and ejection fraction percentage were calculated by the time-activity curves, which were drawn after the determination of basic interest regions on left-right parotid and left-right submandibular glands. All parameters obtained before the treatment, at the 3rd and 6th months of treatment were compared to each other.

When the parameters obtained before the treatment, at the 3rd month of treatment and at the 6th month of treatment compared to each other, statistically significant decreases were determined at the 3rd and 6th months of treatment ($p=0.000$).

In conclusion, we suggest that salivary gland scintigraphy is an easy and reproducible diagnostic method that can be used to assess the effects of the drugs such as isotretinoin affecting salivary gland functions.

Key words: Salivary gland scintigraphy, Technetium-99m pertechnetate, Isotretinoin, Acne vulgaris.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağız boşluğuna açılan 3 çift major (parotis, submandibuler, sublingual) ve birçok minör tükürük bezleri (yanak, dudak, damak) bulunmaktadır. Tükürük, minör tükürük bezlerinden sürekli olarak, major tükürük bezlerinden çeşitli uyaranlara yanıt olarak salgılanan içeriğinin birleşimidir. Tükürüğün temel görevi ağız boşluğunu nemlendirmek, gıdaları ıslatmaktır. Karbonhidrat sindirimini, tad duyusunun alınmasını sağlar ve vücut sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olur. Tükürük bezleri hormonlara duyarlı olup otonom sinir sisteminin (sempatik-parasempatik sistemin) kontrolü altındadır. Böylece farklı uyaranlarla farklı özelliklerde ve miktarlarda tükürük salgılanmaktadır (1).

Akne vulgaris, pilosebace folliküllerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Aknenin oluş mekanizmasında rol oynayan faktörler; sebace bezlerin aktivitesinin androjene bağlı uyarılması, folliküllerin tıkanmasına bağlı anormal keratinizasyon, follikül içerisinde *propionibacterium acne*'nin çoğalması ve inflamasyondur. Akne tedavisinde topikal retinoidler, topikal antimikrobiyal ajanlar, oral antibiyotikler, hormonal tedavi ve sistemik isotretinoin kullanılmaktadır (2).

İsotretinoin, sistemik kullanılan bir retinoid olup akne patogeneğinde rol oynayan faktörlere karşı etkilidir. İsotretinoinin primer etki mekanizması, sebace bezlerin çapında ve sebum yapımında azalma, sebace bezin farklılaşmasında ve proliferasyonunda inhibisyon, normal folliküler epitelde deskuamasyondur. Günümüzde akne tedavisinde en etkili ve uzun süreli remisyona sağlayan ilaçtır (3).

İsotretinoinin en sık görülen yan etkisi deri ve mukozalarda görülen kuruluştur. Sıklıkla keilit, ağız, göz, burun ve ciltte kuruma, kaşıntı, fotosensitivite ve gece görüşünde azalmaya neden olur (4).

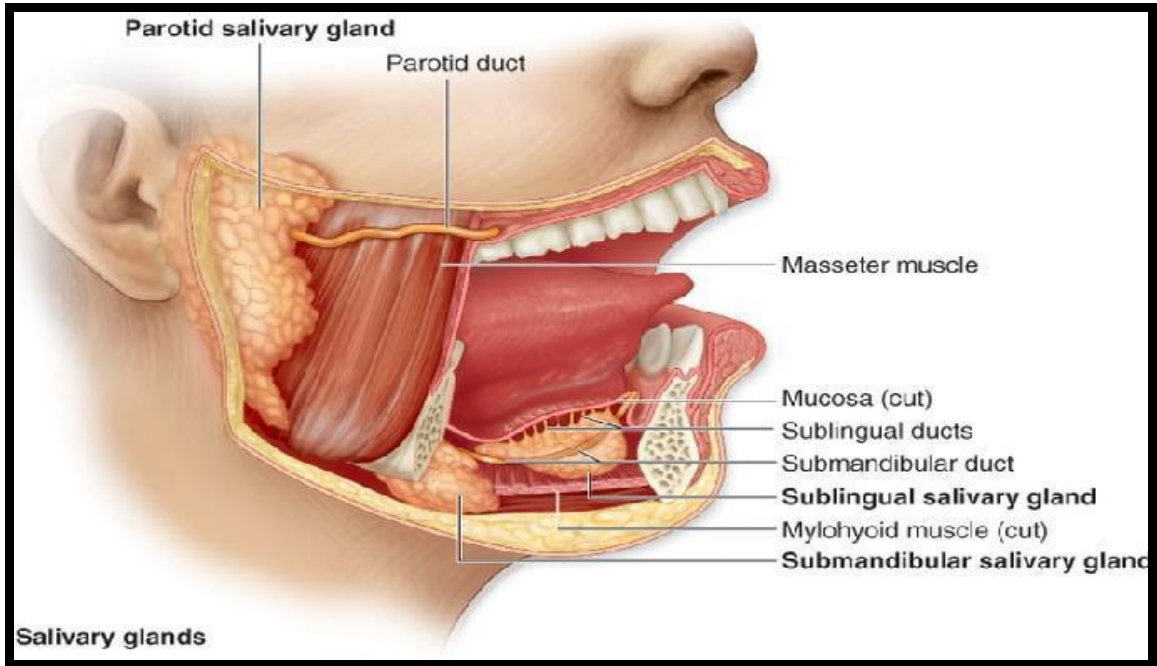
Tükürük bezi sintigrafisi, ağız kuruluğu etiyolojisinin açıklanmasında kullanılan bir yöntemdir. Tükürük bezi sintigrafisi ile major tükürük bezlerinin salgı süreci dinamik olarak izlenebilmektedir. Sintigrafik bulgular, teknesyum-99m perteknetatın tükürük bezlerindeki uptake oranının, akümülyasyonunun, sekresyonunun ve stimülusa yanıtının, ilgi alanı yöntemi ile belirlenerek hesaplanan çeşitli kantitatif parametrelerin kullanılması ile tükürük bezlerinin değerlendirilmesini sağlar (5).

Bu alışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda isotretinoin tedavisi almakta olan akne vulgarisli hastalarda isotretinoinin tükürük bezi fonksiyonları üzerine etkisini tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 6. aylarında yapılacak olan dinamik semikantitatif tükürük bezi sintigrafi çalışmaları ile değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tükürük Bezleri Anatomisi

Tükürük bezleri, ağız boşluğunda mukoza altında yerleşim gösteren bezlerdir. Salgılarını küçük kanallar aracılığı ile ağız boşluğuna boşaltan yaklaşık 400-600 kadar *glandulae salivariae minores* adı verilen minör bezler, salgılarını uzun kanallar aracılığı ile ağız boşluğuna boşaltan 3 çift *glandulae salivariae majores* adı verilen major bezler vardır. Minör tükürük bezleri; yanaklarda (*glandula buccales*), dudaklarda (*glandula labiales*), damaklarda (*glandula palatinae*) ve dilde (*glandula linguales*) bulunurlar. Major tükürük bezleri; *glandula parotidea*, *glandula submandibularis*, *glandula sublingualis*'tir (6). Major tükürük bezlerinin anatomik yerleşimleri Şekil 1 de gösterilmiştir (7).



Şekil 1. Major Tükürük Bezleri (7).

2.1.1. Minör tükürük bezleri

Minör tükürük bezleri mukoza ile kas tabakası arasında yerleşmiş bezlerdir. Salgıları müköz özelliktedir. Salgılarını drene edebilecekleri birleşik bir duktusları olmayıp her bir tükürük ünitesi direk olarak ağız boşluğuna açılır. Salgıları devamlı olup ağız boşluğunu sürekli nemli tutarlar (6).

2.1.2. Major tükürük bezleri

2.1.2.1. Parotis bezi

Tükürük bezlerinin en büyüğü olan parotis bezinin ağırlığı yaklaşık 20-30 gr dır. Bezin ön komşuluğunda ramus mandibula ve *m. masteterica*, üstünde *meatus acusticus externus*, arkada *processus mastoideus* ve *m. sternocleidomastoideus*, alt arkasında *m. digastricus* arka karnı yer alır. Bu yapılar arasında oluşan çukurda yerleşir. Salgısı saf seröz özellikte, salgı granülleri proteinden zengin olup yüksek amilaz aktivitesi gösterir.

Parotis bezi bağ dokusundan oluşan fibröz kapsül ile çevrilidir. Parotis bezi içinden geçen oluşumlar; *a. carotis externa*, *v. jugularis externa*, *n. facialis*, *n. auricularis magnus*, *n. auriculotemporalis*, *nodi lymphatici parotidei*dir. Parotis bezi salgısını *vestibulum orise* boşaltan kanal *stenon* kanalı olarak adlandırılır. Yaklaşık 5-6 cm uzunluğunda, 3-4 cm çapındadır. *Stenon* kanalı bezin ön kenarından başlayıp *m. masteterin* ön kenarını geçerek iç yana döner. *M. buccinatoru* delip üst ikinci molar diş hızasında papilla parotidea kabartısını oluşturarak *vestibulum orise* açılır.

Parotis bezi arterlerini, *a. carotis externanın* dalları *a. temporalis superficialis* ve *a. maxillaristen* alır. Venleri ise *v. retromandibularis* ve *v. jugularis externaya* dökülür. Lenfatik drenajı öncelikle *nodi lymphatici parotidei*ye daha sonra *nodi lymphatici cervicales profundi*ye olmaktadır. Bez otonom sinir sistemi innervasyonuna sahiptir. Parasempatik sinir lifleri, *nucleus salivatorius inferiordan* çıkıp *nervus glossopharyngeus* içinde *nervus tympanicus* dalı aracılığı ile *ganglion oticum*a gelen liflerdir. *Ganglion oticumdan* çıkan postgangliyonik parasempatik lifler *nervus auriculotemporalis* içinde parotis beze gelir ve bezin salgısını vazodilator etki ile artırır. Sempatik sinir lifleri, *ganglion cervicale superiordan* gelir. Postgangliyoner lifler *a. carotis externa* boyunca beze gelerek dağılır. Bezin salgısını vazokonstriktör etki ile azaltır (6).

2.1.2.2. Submandibuler bez

Bez yuvarlak şekilli olup yaklaşık 7-12 gr dır. Yukarıda mandibula alt kenarı, aşağı önde *m. digastricus*, aşağı arkada *m. stylohyoideus* arasında trigonum submandibularede yerleşmiştir. Parotis bezini saran fibröz bağ dokudan oluşan *ligamentum stylomandibulare* aracılığı ile parotis bezinden ayrılır.

Submandibuler bez seröz özelliği fazla olan miks bir bezdir. Submandibuler bez iç yüzünden çıkarak uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda olan submandibular kanal *wharton* kanalı önce *m. mylohyoideus* ile *m. hyoglossus* arasından, daha sonra sublingual bez ile *m. genioglossus* arasından *ostium umbilicale* ile *cavitas oris propriaya* açılır.

Submandibuler bez arterlerini, *a. linguales* ve *a. facialisin* submental dallarından alır. Venleri ise arterler ile birlikte seyredip, *v. facialis* ve *v. lingualise* açılır. Lenfatik damarları *nodi lymphatici submandibularis* ve *nodi lymphatici cervicales profundiye* dökülür. Bez salgısını arttıran parasempatik sinir lifleri *nucleus salivatorius superior*dan çıkarak *nervus facialis*, *chordo tympani* ve *nervus lingualis* yolu ile gangliyon *submandilulareye* gelir. Bu gangliyondan çıkan postganglionik parasempatik lifler ductus submandibular kanal boyunca ileryerek submandibular beze ulaşır. Sempatik sinir lifleri *centrum ciliospinalen* çıkar. Postganglionik sinir lifleri *ganglion cervicale superior*dan çıkarak *a. facialis* ve *a. lingualis* çevresinde oluşturdukları pleksuslar aracılığı ile submandibuler beze ulaşırlar. Sempatik aktivasyon ile bezin salgısını azaltır (6).

2.1.2.3. Sublingual bez

Major tükürük bezlerinin en küçüğü olan bez yaklaşık 3-4 gr ağırlığındadır. Bezin belirgin bir kapsülü yoktur. Sublingual bez asinileri saf müköz ya da seromüköz tipte miks özelliktedir.

2.2. Tükürük Bezlerinin Embriyoloji ve Histolojisi

Tükürük bezleri, 6. ve 7. haftalarda, ilkel ağız boşluğundan solid epitelyum tomurcukları şeklinde gelişmeye başlayıp alttaki mezenşime doğru büyürler. Bezlerin bağ dokusu nöral krista kökenli olup, parankim doku ağız epitelinin çoğalması ile oluşur. Parotis bezleri, ilk gelişen tükürük bezleridir. Salgılama fonksiyonu parotis bezde 18. haftalarda başlar. Submandibuler bezler ise 16. haftalarda salgılama başlar. Submandibuler bez gelişimi doğumdan sonra da devam eder. Sublingual bezler diğer bezlerden 2 hafta sonra yaklaşık 8. haftada gelişmeye başlar (8).

Tükürük bezlerinin dışında kollajen fibrillerden zengin bağ dokusundan oluşan bir kapsül bulunur. Kapsülden içeriye uzanan bağ dokusu septum adını alır ve bezi loblara, lobüllere ayırır. Septumlar bez içindeki yerine göre interlober, interlobüler septum olarak adlandırılıp lob içi intralobüler gevşek bağ dokusu damardan zengindir. Tükürük bezleri birçok lob ve lobülünden oluşan birleşik tubulo-alveoler bezlerdir. Boşaltma, ağız mukozasına açılan dallanmış duktus sistemi ile gerçekleştirilir (1). Tükürük bezi duktus sistemi ikiye ayrılır:

- İntralobular duktuslar:
 - İnterkalar duktus: Asinüsten sonraki dar olan, salgı granülleri içeren kısımdır.
 - Çizgili duktus (salgı kanalı): Su ve sodyum transportunun sağlandığı bölümdür.
- Ekstralobular duktuslar: İnterlobular duktuslar lobun apeksinde birleşerek lobar duktusu oluştururlar. Lobar duktusların birleşmesi ile oluşan tek bir boşaltma duktusu ile salgı ağız boşluğuna boşaltılır.

Duktusların genişlemiş salgılayıcı son kısmına asinus (alveolus) denir. Bu kısım tükürük bezinin parankimini oluşturur. Primer sekresyon yapımından sorumlu olan bu kısım, bazal memran üzerinde müköz, seröz, seromüköz özellikte hücreler ve bu hücreler arasında yer alan myoepitelyal hücrelerden oluşan yapıdır. İçerdikleri salgı granüllerine göre üç gruba ayrılırlar:

- Müköz: Salgı granülleri büyük müsinöjen damlacıklardır. Salgı kanalikülleri içermezler.
- Seröz: Enzim öncülü (zimojen granülleri) küçük granülleri hücre apikalinde izlenir. Lümeneye açılan ince salgılayıcı kanalikülleri bulunur.
- Miks: Seröz ve müköz asiner hücrelerden oluşur.

Tükürük bezlerinden parotis bezi saf seröz bir bez olup, sublingual bez müköz ve submandibuler bez ise miks tipte bezlerdir (9). Tükürük bezlerinde parasempatik innervasyon bez salgısını arttırarak, organik madde içeriği az, bol miktarda sulu bir sekresyon salgılanmasına neden olur. Sempatik innervasyon ise salgıyı azaltıp, organik maddeden zengin, az miktarda visküz bir tükürük salgılanmasını sağlar (6).

2.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi

Tükürük salgısı otonom sinir sisteminin, hormonların, tat, koku, dokunma gibi fiziksel uyarıların, sindirim sistemindeki reflekslerin etkisi altındadır. Farklı uyarı etkisi altında farklı özelliklerde tükürük salgısı oluşacaktır. Tükürük pH'sı dinlenme durumunda 6.0 iken etkin salgılama da 8.0'e kadar çıkabilmektedir. Bazal şartlar altında tükürük akımı 0.5 ml/dk hızla muköz tipte olurken uyku esnasında tükürük akımı iyice azalır. Tad stimülusu ile tükürük salgısı 5-8 ml/dk olacak şekilde artış gösterebilir. Tükürük günlük yaklaşık 1-1.5 lt kadar salgılanmaktadır. Bunun %20'si parotis bez, %70'i submandibuler bez, %5'i sublingual bez ve %5'lik kısımda minör tükürük bezleri tarafından salgılanır.

Tükürük yapımı iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşama asiniler, ikinci aşaması ise salgı kanalları ile ilgilidir. Asinilerde pityalin ve/veya müsin içeren, iyon konsantrasyonu ekstrasellüler sıvı özelliğinde olan primer sekresyon yapılır. Primer sekresyon kanallardan geçerken aktif transport ile iyon içeriğinde değişikliğe uğrar. Sodyum iyonu tüm kanallardan aktif olarak reabsorbsiyona uğrarken potasyum iyonları daha yavaş bir şekilde sekrete edilir. Böylece potasyum, sodyum ile değiştirilir. Sodyum reabsorbsiyonunun potasyuma göre daha hızlı yapılması kanallarda negatif etki oluşturarak klor iyonunda pasif reabsorbsiyonuna yol açar. Böylece sodyum ve klor iyon konsantrasyonu düşer. Bikarbonat iyonları ise kanal lümenine sekrete edilir. Kanallar suya göreceli geçimsiz olduğundan, transport işlemleri sonunda istirahat durumunda hipotonik tükürük salgısı oluşur. Uyarı ile artan tükürük konsantrasyonu önemli ölçüde değişiklik gösterir. Asinilerde salgı hızı 20 kat kadar artış gösterirken iyon konsantrasyonu da değişecektir. Bunun yanında oluşan salgı sekresyon kanallarından hızlı bir şekilde geçeceği için bileşiminin düzenlenmesi mümkün olmayacaktır. Aldosteron sekresyonunun arttığı durumlarda böbreklerdeki etkisine benzer şekilde tükürüğün kanallardaki sodyum, klor reabsorbsiyonunda ve potasyum sekresyonunda artış gösterecektir. Potasyum içeriği yüksek tükürüğün kaybı hastada ciddi hipokalemiye neden olabilir. Aldosteronun yetersiz olduğu durumlarda ise sodyum/potasyum oranı artar. Özofagus gastrik ucundaki vagal afferentlerin uyarılması tükürüğün refleks olarak salgılanmasına neden olur (9,10).

Tükürük salınımı ve içeriğini etkileyen faktörler:

- Santral sinir sistemi etkileri
 - Direkt uyarı: Kokain, Striknin, Reserpin
 - İndirekt uyarı: Morfin, Dijital
 - Destruksiyon: Ensefalit, Tümör, Serebrovasküler Olaylar
 - İnhibitörler: Barbitüratlar, Genel Anestezikler
 - İlaçlar: Parasempatomimetikler, Parasempatolitikler, Sempatomimetikler, Sempatolitikler, Ganglion Blokerleri, Dijital, Kas Gevşeticiler, Antiparkinson ilaçlar
- Bez yapısında fonksiyon kaybı
 - İrradyasyon
 - Aplazi, Duktus Obstruksiyonu
 - Akut Stomatit
 - Kronik Enfeksiyon/İnflamasyon
 - Benign Lenfoepitelyal Lezyonlar
- Hormonal değişiklikler
 - Cushing Hastalığı
 - Addison Hastalığı
 - Aldesteronizm
 - Menstrüasyon
- Sistemik hastalıklar
 - Hipertansiyon, Diabetes Mellitus/İnsipidus
 - Demir Eksikliği Anemisi, Pernisiyöz Anemi
 - Sjogren's Sendromu
 - Kistik Fibrozis
 - Sarkoidoz
 - Alkolizm
- Sıvı-elektrolit denge bozuklukları
 - Diüretik
 - Dehidratasyon
 - Üremi
- Muköz membran irritasyonu
 - Sigara, Kinin, Nane, Limon

2.4. Tükürük fonksiyonları

Ağız içindeki ekzokrin bezler tarafından salgılanır. Tükürüğün, ağızdan alınan besinlerin yutulması ve sindirilmesi, oral kavite ve dental yapıların nemli tutulması, korunması, tad cisimciklerinin temizlenerek uyarılması, oral kavitedeki bakterilerin kontrolünün sağlanması ve immün sisteme destek olması gibi önemli fonksiyonları vardır. Enzimatik sindirim, tükürükteki pityalin (alfa diyastaz) olarak bilinen amilaz ve lingual lipaz ile ağızda başlar. Ağız mukozasını örterek irritasyondan koruyan glikoprotein yapıda müsinleri içerir. Tampon sistemi olarak görev görür. Bu özelliğini bikarbonat ve fosfat tampon elektrolitlerinden alır. Bileşiğindeki kalsiyum, fosfatlar ve flor elektrolitleri ile remineralizasyonda görev yapar. Dişlerin korunmasını, dayanıklılığının arttırılmasını sağlar. İçerdiği glikoproteinlerin, polisakkaritlerin varlığı ile yağlama ve kayganlaştırma sağlayarak diş minesini, dil, ağız mukozasını korur. Diğer yandan konuşma ve yutmaya da katkıda bulunur. Ağız içi yaralanmalarda yara iyileşmesini hızlandırır.

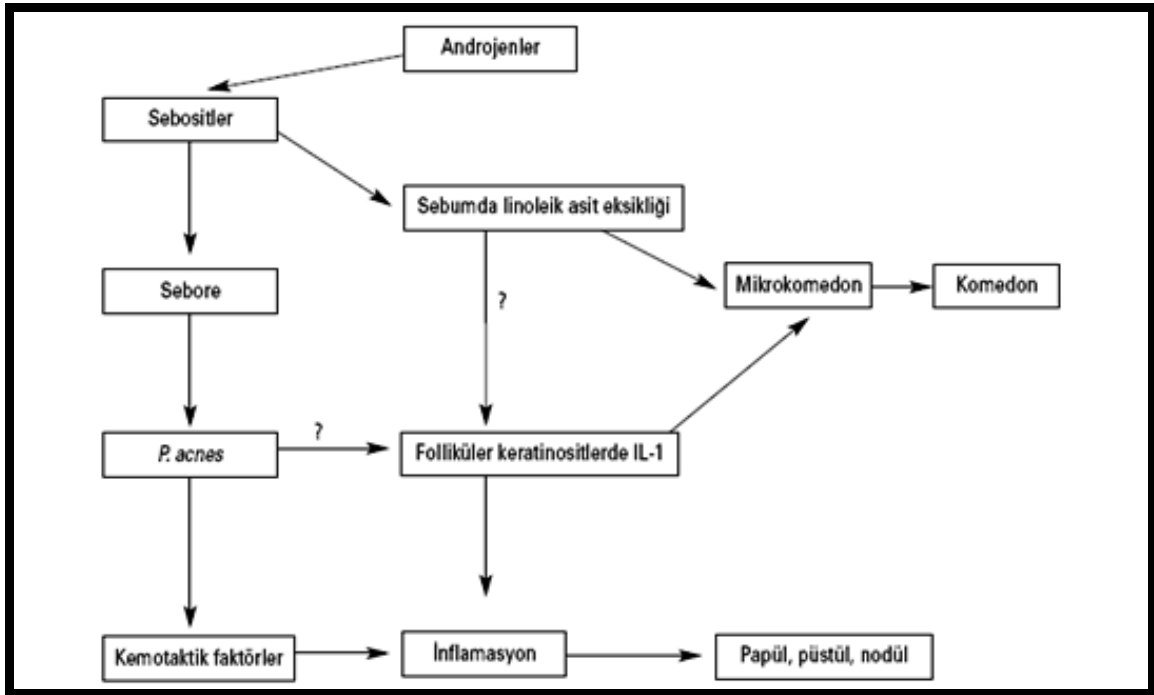
Tükürük akımı ile yabancı partiküller ve mikroorganizmaların temizlenerek yutulması hızlandırılır. Ayrıca içerdiği immünglobülin-A ile antiviral, antibakteriyel etki göstererek bakteri aglütinasyonunu kolaylaştırıp fagositoza yardımcı olur. Tükürükte de bulunan vücut sıvılarında iyon bağlayan bir protein olan laktoferrin ile bakteri demirini bağlayarak bakteriyel büyümenin engellenmesini sağlar. Tükürükteki lizozim, muramidaz aktivasyonu göstererek bakteri hücre duvarındaki muramik asit içeren glikoproteinleri eritip bakterilerin tahribatını neden olur. Submandibuler ve sublingual bezlerin salgılarında bulunan kan grubu substansına uygun (ABO sistemi, subgrupları hariç) protein varlığı ile tükürükten kan grubu tayini yapılabilir (9,11,12).

2.5. Akne Vulgaris

Akne vulgaris, etiyolojisi bilinmeyen, özellikle yüzde, gövde üst bölümünde izlenen ve klinikte komedonlar, papüller, püstüller ve nodüler ile görülen yaygın bir hastalıktır. Akne genellikle pubertenin bir göstergesi olarak ergenlik döneminde başlar. Özellikle genç erişkin dönemde görülmesine rağmen 30-40 yaşlarda da görülebilmektedir. Yıllarca devam edebildiği gibi kendini de sınırlayabilen bir hastalıktır. Hastaların çoğunda 25 yaşından önce kendiliğinden sonlanır. Ancak

olguların %5'inde ve özellikle kadınlarda 30-40 yaşlara kadar uzayabilir. kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülmesine rağmen erkeklerde daha ağır seyirlidir. Ayrıca şiddetli akne hastalarının genellikle ailelerinde benzer öykü bulunur. Yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen uzun dönem etkileri önemli olabilir. Hastalık fiziksel ve psikolojik hasar bırakabilir. Hastalar psikososyal gelişim bozukluğu, kendine güvende azalma ve emosyonel stres içerisindeyler. Şiddetli akne skarları özellikle erkeklerde intihar nedeni olarak belirlenmiştir. Bu nedenle hastalığın şiddetini ve rekürrensi azaltmada etkili tedavi oldukça önemlidir.

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin multifakteriyel, inflamatuvar bir hastalığı olarak bilinmektedir. Pilosebase ünite bir kıl folikülü ve ona açılan sebace bezden oluşan yapıdır. Bu yapı infundibulum adı verilen çok katlı yassı epitelyum ile döşeli bölge aracılığıyla deri yüzeyine açılır. Folikülü oluşturan hücreler yenilenilerek sebum ile birlikte atılırlar. Akne vulgaris lezyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler duktal hiperkornifikasyon, sebum salınımında artış, foliküldeki *propionibakterium acnes* (p. acne) kolonizasyonu, inflamasyondur. Lezyonların gelişiminde etkili faktörler ve etkileşimleri Şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 2. Akne Lezyonlarının Gelişimi (13).

Pilosebaze ünite de meydana gelen ilk değişiklik foliküldeki keratinizasyonun farklılaşmasıdır. Duktusdaki keratinize tabakanın kalınlaşması (hiperkornifikasyon) ve foliküler hücre hiperproliferasyonu, hücrelerde meydana gelen anormal yapışiklıklar sonucu hipodeskuamasyon izlenir. Yoğun keratinize materyal ve çoğalan keratinositler komedonları oluşturur. Ayrıca foliküldeki interlökin 1-alfanın komedon oluşumunda ve inflamatuvar lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynayan sitokin olduğu düşünülmektedir. Önceleri mikrokomedonlar şeklinde iken ilerledikçe klinikte gözlenen açık kapalı komedonlar şeklinde fark edilir.

Sebase bezin salgı ürünü olan sebum, irritan, tıkaçıcı ve p. acne için substrattır. Akne vulgariste sebum içeriği, linoleik asit miktarındaki azalma hariç normaldir. Ancak sebum üretim miktarı bu hastaların çoğunda önemli oranda artmıştır. Linoleik asit eksikliği epitelyum farklılaşmasını engellemekte ve keratin tabakanın kalınlaşmasına neden olmaktadır. Ayrıca sebase bez aktivitesi androjenlerin kontrolü altındadır. Sebase bezler yüksek androjen reseptör yoğunluğuna sahiptir. Akneli hastalarda serum androjeni artışından çok sebase bezlerde androjene lokal cevap artışı mevcuttur.

Akne vulgaris oluşumunda rol oynayan faktörlerden biri de folikülde yerleşen p. acne'dir. Ancak akne, p. acne'nin neden olduğu infeksiyöz bir hastalık olmayıp, bulaşıcılık da söz konusu değildir. P. acne, akne inflamasyonunda önemli bir rol oynar. P. acne şekerleri fermente ederek propiyonik asit açığa çıkarır. Trigliseritlerden p. acne'nin lipaz aktivasyonu ile oluşan serbest yağ asitleri mononükleer ve polimorfonükleer lökositler için sitotoksiktir. Fakat muhtemelen inflamasyonun artışında sekonder rol oynadığından, foliküler bozulma meydana gelmektedir. Ürettiği düşük molekül ağırlıklı peptid, polimorfonükleer lokositler için kemotaktiktir. P. acne kompleman-5a nötrofilik kemotaktik faktör üretimi ile immün inflamatuvar cevabı klasik ve alternatif yolların her ikisinden de uyarır. Komedonların varlığı ve sebum miktarındaki artış folikülde gerilmelere ve kanalda yırtılmalara neden olur. Böylece folikül içeriği dermise dökülmekte ve inflamasyon daha da artmaktadır.

Akne vulgaris sıklıkla stres ile alevlenmeler gösterir. Stres ile adrenal steroid salınımı artışı, lezyonların da artmasına neden olabilmektedir. Akne şiddeti ile alınan toplam kalori miktarı ve yiyecek çeşitleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Kozmetik ürünler içerisindeki bazı maddeler; isopropil miristat, propilen glikol, D ve C

kırmızı boyları... gibi, komedon gelişimine neden olabilmektedirler. Direk-indirek androjenik etkiye sahip ilaçlar ile sistemik tedavi akne lezyonlarını arttırabilir. Hormonal olmayan ilaçlar da akneyi alevlendirebilir veya akne benzeri lezyonlara neden olabilirler. Bu ilaçlar, daktinomisin, azotiopürin, kobalamin, dantrolen, disulfiram, altın enjeksiyonu, fenitoin, izoniazid, lityum, maprotilin, kinin ve kinidin, rifampisin, tioüre ve tiourasil, vitamin D ve B olarak sıralanabilir.

Akne vulgarisli hastaların muayenesinde belirgin yağlı cilt sık rastlanan bir bulgudur. Akne vulgarisli hastalarda lezyonlar yüzde özellikle yanak, alın ve çenede, daha az olarak sırt ve göğüste izlenir. İnflamatuvar ve noninflamatuvar çok çeşitli lezyonlar gelişebilir. Akne için özel olan lezyonlar, açık (siyah nokta) ve kapalı (beyaz nokta) komedonlardır. Açık komedon, klinik olarak deri ile aynı seviyede veya hafif kabarık noninflamatuvar bir lezyon olup lipid ve keratin ile tıkanmış bir foliküldür. Kapalı komedon, deri renginde, küçük, deri gerginliği ile gözlemlenen, hafif yüksek bir papüldür. Kapalı komedondan inflamatuvar lezyon gelişimi daha sıktır. Aknenin inflamatuvar lezyonları ise papül, püstül, kist veya nodüllerdir. Bu lezyonlar ile birlikte önceki lezyonlara ait skar, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon izlenebilir. Hastalığın tanısı, akneye ait lezyonların izlenmesi ile konulmaktadır (13,14).

Polimorfizm gösteren akne vulgaris lezyonlarının tedavisinde öncelikle hastalığın ağırlık derecesi belirlenmelidir. Ağırlık dereceleri 4 grupta sınıflandırılır. Ağırlık derecesi 1; komedolu akne, yüzde, sırtta açık, kapalı komedonlar. Noninflamatuvar akne olarak bilinen hafif akne tipidir. Ağırlık derecesi 2; papüllü akne, inflamatuvar akne olarak tanımlanan orta şiddette akne tipidir. Ağırlık derecesi 3; püstüllü akne, lezyonlar yüzde, omuzda, sternal bölgede şiddetli akne tipidir. Ağırlık derecesi 4; nodüllü akne, subkütan dokuya kadar uzanan derin nodül ve kistler izlenir. Bu grup çok şiddetli akne grubu olarak tanımlanırlar (15).

Akne tedavisinde amaç, etiyolojide rol oynayan faktörleri azaltmaya veya ortadan kaldırmaya yöneliktir. Foliküler keratinizasyonun düzenlenmesi, sebase bez aktivitesinin azaltılması, foliküllerdeki bakteri kolonizasyonunun azaltılması ve antiinflamatuvar etkinin sağlanmasına çalışılmaktadır. Akne tedavisi hastanın klinik bulgularına göre seçilir. Tedavi seçiminde lezyonların türü, şiddeti, yaygınlığı, lokalizasyonu önemlidir. Hastanın yaşı ve öncesinde aldığı tedaviler de, tedavi

planlanmasında önemli yer tutar. Tedavi şekli hasta ile görüşme sonrasında sistemik, lokal veya karışık tedavi, skar tedavisi olarak sınıflandırılır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar şu şekilde sınıflandırılabilir (13,14).

- Sistemik tedavi
 - Antibiotikler
 - Sulfon: dapson
 - Retinoidler (isotretinoin)
 - Kortikosteroidler
 - Hormonlar
 - Zinko
 - Diüretikler
 - Stafilokok aşıları
- Lokal tedavi
 - Benzil peroksit
 - Antibiotikler
 - Retinoik asit (tretinoin)
 - Cerrahi
 - İntralezyonel kortikosteroid
- Karışık tedavi
 - Temizlik
 - Radyasyon
- Skar tedavisi

2.5.1. Lokal tedavi

Temizleyiciler ile yüzü yıkamak sebum yapımını azaltmakta, subjektif yarar sağlamaktadır.

Topikal A vitamini türevi olan tretinoin, komedolitik olarak kullanılmakta olup foliküler keratinizasyonun düzeltilmesini sağlar. Komedon ve inflamatuvar lezyonları azaltıcı etkiye sahiptir. En önemli yan etkisi ise irritasyondur.

Topikal antibakteriyeller arasında en sık kullanılan benzoil peroksittir. Serbest oksijen radikalleri oluşumunu sağlayarak antibakteriyel etkinlik gösterir. Güçlü antibakteriyel etki, bakteri kolonizasyonunu engelleyerek inflamasyonun azaltılmasını

sağlar. Belirgin olarak komedolitik ve antiinflamatuvar etkiye sahip değildir. Ayrıca sebum sekresyonu üzerine etkisi bulunmamaktadır. Akne tedavisi için kullanılan topikal antibakteriyellerin hedefi p. acne eradikasyonudur. P. acne'deki azalma ile klinik iyileşme arasında korelasyon mevcuttur. Topikal amaçlı kullanılan antibiyotikler; klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve bunların benzoil peroksit kombinasyonlarıdır. Hafif-orta şiddette inflamatuvar akne tedavisinde endikedirler.

Salisilik asit kullanılabilecek diğer bir keratinolitik ajan olup topikal tretinoinden daha düşük etkilidir. Antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Ayrıca diğer preparatların penetrasyonunu artırır. En önemli yan etkisi eritem ve deskuamasyondur. Bazen inflamatuvar akne lezyonlarını alevlendirebilir.

Diğer bir topikal ajan, azeleik asittir. Keratinizasyonu etkilemekte, mikroorganizmada protein sentezini inhibe ederek antimikrobial etki ile bakteri popülasyonunun azaltılmasını sağlar. Ayrıca antiinflamatuvar etki göstermektedir. Özellikle hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Sebum yapımında azalmaya, sebace bez büyüklüğünde ve androjen hormon düzeyinde değişikliğe neden olmaz.

Komedolitik ve antibakteriel ajanlar akne oluşumunda farklı mekanizmalar üzerinden etki gösterdiğinden birlikte kullanılmaları önerilmektedir.

Akne vulgariste cerrahi başlıca inflamasyonlu lezyonun drenajı, komedonların ekstraksiyonu, skar revizyonu amacı ile uygulanmaktadır (13,16-18).

2.5.2. Sistemik tedavi

Sistemik antibiyotikler akne tedavisinde uzun zamandır kullanılan, oldukça etkili, güvenilir, ucuz ve hasta uyumu iyi olan ilaçlardır. Orta şiddetli akne, topikal tedaviye dirençli inflamatuvar kistik akne, skar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyona dirençli akne ve topikal tedavinin uygulanmasının zor olduğu durumlarda sistemik antibiyotik tedavisi önerilir. Tedavide kullanılan sistemik antibiyotikler; tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, azitromisin, klindamisin ve trimetoprim-sülfometaksazol, ampisilin, sefalosporinlerdir. Bunlar p. acne'e etkili ajanlardır. Tetrasiklin ve eritromisin p. acne kolonizasyonunu direkt olarak etkilemekte, sebumdaki serbest yağ asidi konsantrasyonunu azaltmakta ve antiinflamatuvar etkisi ile de tedaviye

yardımcı olmaktadır. Mikrobiyal direnci engellemek ve antibiyotik kullanımını azaltmak için kombinasyon tedavileri seçilmelidir.

Akne tedavisinde, lezyonların oluşumunda rol oynayan tüm mekanizmalara etkili sentetik bir retinoid olan isotretinoin de kullanılmaktadır. Yan etkilerinin fazla olması nedeni ile şiddetli akne ve tedaviye direçli olgularda kullanılmaktadır.

Hormonal tedavi ise özellikle endokrin bozukluğu olan ve geleneksel tedavilere yanıt vermeyen bayan hastalarda tercih edilir. Bu tedavi ile hormon bağlayan globulin artırılarak serbest androjen seviyesi düşürülür. Böylece sebum üretiminin azaltılması amaçlanır. Bu amaçla androjenik etki göstermeyen progesteron içeren oral kontraseptifler (desogestrel, norgestimate, gestodene) veya siproteron asetat ve spironolakton gibi antiandrojenikler kullanılabilir.

Akne etiyolojisinin multifaktöriyel olmasından dolayı patofizyolojinin farklı basamaklarını etkileyen farklı grup ilaçların kombinasyonunu (sistemik, topikal) kullanmak daha hızlı ve etkili yanıt elde edilmesini sağlamaktadır. Bu da hasta memnuniyetini ve tedaviye uyumu artırır (13,14,19,20).

2.5.3. Skar tedavisi

Akne vulgaris birçok hastada sorunsuz olarak düzelmesine rağmen bazı hastalarda atrofik ve hipertofik skar gelişimine neden olmaktadır. Bu hastalarda atrofik skarlara sık rastlanır. Skar tedavisinde kimyasal ajanlar ile yüzeysel soyma, dermabrazyon, steroid enjeksiyonu, cerrahi skar revizyonu uygulanır. Eritemli skarlarda lazer tedavisi de önerilmektedir (13,14).

2.6. Oral İsoetretinoin Tedavisi

Retinol (A1 vitamini), doymamış bir alifatik zincir içeren ve yağda çözünen bir alkoldür. Retinol sarı, kırmızı renkli sebze ve meyvelerde, bazı yeşil yapraklı bitkilerde keratonoidler şeklinde, hayvansal besinlerde ise retinol esterleri şeklinde özellikle deniz balıkları, karaciğer, süt ve tereyağında bulunur. Görme, epitelyum hücrelerinin normal durumlarının sürdürülmesi, büyüme ve farklılaşmasında önemli fonksiyonları vardır.

A vitamini tedavi edici dozlarda sistemik kullanımı ile nörolojik ve hepatik yan etkilerinin çok fazla olduğu görülmüştür. Retinolun sentetik türevleri, retinoidler elde edilerek retinolun özellikle nörolojik ve hepatik yan etkileri minumuma indirilmiştir. Retinoidler farmakolojik olarak güçlü fakat terapötik indeksleri düşük ilaçlardır. Ancak mukokütanöz yan etkiler, serum lipid düzeyindeki yükselme ve teratojenite varlığı devam etmektedir. Tretinoin ve isotretinoin ilk bulunan (birinci kuşak) retinoidlerdir. Etretinat ve motretinid ikinci kuşak retinoidlerdir. İsoetretinoin, retinoik asidin 13-cis izomeridir.

Retinoidler çoğunlukla ergenlik döneminde sık görülen, diğer tedavilere cevap vermeyen akne vulgaris olgularında kullanılmaktadır. Ayrıca etki mekanizmasından dolayı hiperkeratozisin eşlik ettiği diğer cilt hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu hastalıklardan bazıları psöriazis, liken planus, Darier hastalığı, palmoplanter keratoderma, pitriazis rubra pilaris ve lökoplakidir. Bu hastalıklarda akne tedavisinde kullanılan dozdan daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır.

Retinoidlerin akne tedavisinde önemli bir yeri vardır. Etkilerini, aknenin primer lezyonu olan mikrokomedo üzerinden göstermektedirler. Mikrokomedo formasyonunu inhibe ederek, hem matur komedonlar hemde inflamatuvar lezyonların oluşumunu engellerler. Her iki lezyonda da eşit oranda azalma sağlayabilirler. İsoetretinoin, sebum sekresyonunu azaltarak duktal hiperkornifikasyonu azaltır. Böylece p. acne popülasyonunu inhibe ederek ve antiinflamatuvar etki oluşturarak akne tedavisini sağlar.

İsoetretinoin ağızdan 0.5-3 mg/kg dozunda kullanılır. Günlük doz ikiye bölünerek alınır. İsoetretinoin besinlerle alındığında biyoyararlanımı daha fazladır. Retinoidler maksimum etkilerini 12 haftalık uygulama sonrasında gösterirler. Bu süre içinde yeterli derecede başarı sağlanamaması durumunda tedavi uzatılmamalıdır. Genellikle bu durum daha iyi bir sonuç vermemektedir. Tedaviye cevap alındığında süre 10 aya kadar uzatılabilir. Tedavi sonrasında hastalıkta yinleme olursa ikinci bir isotretinoin kürü verilebilir. İsoetretinoinin kümülatif etkisi nedeni ile iki kür arasında yaklaşık 2 aylık bir süre bırakılmalıdır.

Güçlü etkinliği olan isotretinoinin çok önemli mukokütanöz ve sistemik yan etkileri vardır. Mukokütanöz yan etkileri özellikle epitelial turn over hızındaki değişikliklere bağlı olarak meydana gelmektedir. Deri ve mukozalarda kuruluk, keilitis,

ciltte ve saç telinde incelme, reversibl saç dökülmesi, hirsutizm, pruritus, el ayası ve ayak tabanında deskuamasyondur. Ayrıca burun kanaması, ses kısıklığı, peteşi, paronişya ve tırnak distrofisi gibi diğer yan etkiler de görülebilir. Sistemik yan etkiler olarak transaminazlarda yükselme, toksik hepatit, pankreatit, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, inflamatuvar barsak hareketlerinde azalma, hipotroidizm, agranülositoz, lökopeni, psödotümör serebri, myopati, artralji, epifizlerde erken kapanma, uzun kemiklerde osteoporotik değişiklikler, osteofit oluşumları, gece görüşünde azalma, konjunktivit, reversibl kornea opaklığı, gözlerde persistan kuruluk, keratid, belli frekansları duyma bozukluğu, spontan abortuslar sayılabilir. Retinoidler oldukça teratojenik ilaçlardır. Bu ilaçları kullanan ve gebe kalma olasılığı olan bayanlara mutlaka etkili korunma yöntemleri hatırlatılmalıdır. İlaç kesildikten sonra korunma yöntemlerine uzun bir süre daha devam etmeleri gerekmektedir. İsoetretinoin için bu süre yaklaşık 8 hafta kadardır. Teratojenik etkileri embriyoda sefalik nöral krista hücrelerini etkileyerek, kraniofasiyal, kalp ve timus malformasyonlarına neden olmaktadır (15,21-24).

2.7. Tükürük Bezlerini Görüntüleme Yöntemleri

Tükürük bezlerinin incelenmesinde öncelikle anamnez ve fizik muayene ile değerlendirmek mümkün olabilir. Ancak, elde edilen veriler yeterli değilse görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Direkt grafi, konvansiyonel siyalografi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), sintigrafi görüntüleme amacı ile kullanılan yöntemlerdir. Her bir uygulamanın kendine özgü özellikleri olup yerinde kullanıldıklarında faydalı olabilirler.

Direkt grafi, submandibuler siyalolitiaziste sınırlı olsa kullanılabilmesine karşın ileri görüntüleme yöntemleri yanında değerini kaybetmiştir.

Konvansiyonel siyalografi, tükürük bezi kanallarından radyopak madde verilerek yapılan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Tükürük bezi kanal yapılarını incelemeye yönelik tetkiktir. Duktal hastalıkların değerlendirilmesinde (taş, kitle, stenoz, obstrüksiyon, ektopi gibi) kullanılır. Ayrıca tükürük bezi akut inflamasyonlarında kontrendikedir. Yapılan bir çalışmada, sialografi derecesi ile

tükürük bezi sintigrafi parametreleri korelasyon göstermiş olsa da tükürük bezi kanalına kanül yerleştirilmesi güç ve invaziv bir yöntemdir(11).

USG, çabuk ve kolay uygulanabilen, invaziv olmayan ve iyonize ışın kullanılmayan bir yöntemdir. Bu tetkik ile solid, kistik lezyonların ayırımını yapabilmektedir. Bezler ultrasonografide homojen, hiperekoik yapıda izlenir. Duktal sistemin görüntülenememesi, 2-3 mm den küçük lezyonları gösterememesi, derin lob hakkında sonuç verememesi, yüzeysel kitlelerle sınırlı olması ve ağırlı durumlarda uygulama güçlüğü tetkikin dezavantajlarındandır(11,25).

BT, düşük radyasyon dozu, kaliteli görüntü sağlaması ve invaziv olmaması gibi avantajları olan bir tetkiktir. Tükürük bezi kitleleri, derin yerleşimli lezyonlar ve minör tükürük bezleri tümörleri için anlamlıdır. Tükürük bezi dokusu ile tümörlerinin farklı yoğunlukta olmasından dolayı ayırımı en iyi şekilde yapılabilir. Ayrıca tükürük bezi kistik lezyonlarının ve taşlarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Tükürük bezinin duktal yapısı için, infeksiyöz ve immünolojik parankimal hastalıkların değerlendirilmesinde çok uygun değildir(25).

MR, tek başına tanı olanağı sağlayabilen, 2 mm den küçük lezyonları gösterebilen bir yöntemdir. Yumuşak doku rezolüsyonunun yüksek olması, yer kaplayan lezyonlar ve çevre ile ilişkileri iyi belirlenebilmektedir. Tükürük bezinin inflamatuvar hastalıklarında sensitivitesi daha düşüktür. Kalsifikasyonlara duyarlı değildir. Kistik lezyonların tespitinde sensitivite bilgisayarlı tomografiden daha düşüktür (25,26).

2.8. Tükürük Bezi Sintigrafisi

Yüksek sensitive ile tükürük bezi fonksiyonlarını değerlendirebilir. Sintigrafi, tükürük bezi fonksiyonu hakkında bilgi verir. Kolay, çabuk uygulanabilen, noninvaziv bir yöntemdir. Tükürük bezi sintigrafisi ilk olarak Börner ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Parotis ve submandibuler bezlerin fonksiyonel kapasitesinin araştırılmasını sağlar. Bezlerin boyutu ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Tükürük salgı sürecinin dinamik olarak değerlendirilmesi için oldukça değerli bir yöntemdir. Akut, kronik tükürük bezi şişkinlikleri, tükürük obstrüksiyonlarının değerlendirilmesi,

tükürük bezi kitlelerinin tanısında, cerrahi öncesi ve sonrası planlama tedavisi, radyoterapi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde faydalıdır. Ayrıca inflamatuvar, infeksiyöz, otoimmün (özellikle Sjögren Sendromu) patolojilerin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

Kullanılan radyoaktif maddenin intravenöz verilmesini takiben parotis ve submandibuler bezlerde aktivitenin hızlı bir şekilde akümüasyonu meydana gelir. Tükürük bezlerine verilen uyarı ile bezlerde konsantre edilmiş aktivitenin ağız boşluğuna sekrete edildiği görülür. Çalışma sonunda hem dinamik hem de statik veri sağlanmış olur. Statik imajlarda bezlerdeki simetri, homojenite önemlidir. Dinamik çalışma sonucu elde edilen görüntülerden sağ ve sol parotis (SağP ve SolP) ile sağ ve sol submandibuler (SağSbm ve SolSbm) tükürük bezlerinin herbirine ait ilgi alanları çizilir. Her bir bezin radyofarmasötik uptake oranı, maksimum akümüasyonu ve uyarı ile sekresyonu sonucu elde edilen ejeksiyon fraksiyonu, zaman-aktivite eğrisi bilgisayar ve yazılım programları kullanılarak kantitatif bir şekilde elde edilir. Yapılan analizler ile üç farklı faz değerlendirilmiş olur. Bu fazlar;

- Kan akımı fazı: Radyofarmasötik kandan bezlere alınmasının izlendiği, doku vaskülaritesinin değerlendirildiği fazdır.
- Konsantrasyon fazı: Radyofarmasötik bezde akümü edildiği ve bezin sağlam parakim dokusu hakkında fikir veren fazdır.
- Salınım fazı: Uyarı verilerek radyofarmasötik tükürük bezi kanalları aracılığıyla ağız boşluğuna sekresyonun, bezin uyarıya cevabını ve kanal yapısının değerlendirilmesini sağlar. Tükürük bezinin fonksiyonel bütünlüğü hakkında bilgi verir.

Akut parotidlerde bilateral ve özellikle uptake oranında artış izlenir. Sjögren sendromu, kronik ve radyasyon sialoadenitlerde bilateral aktivitede azalma görülür. Warthin tümörü, oksifilik adenomlarda, obstrüksiyonun başlangıç dönemlerinde tek taraflı artmış aktivite izlenir. Radyoterapi, pleomorfik adenom (düzgün sınırlı soğuk lezyon), abse, kist ve obstrüksiyonun ileri evrelerinde (bez atrofisine bağlı) tek taraflı azalmış aktivite izlenir.

Tükürük bezi sintigrafisi için Teknesyum-99m (Tc-99m) perteknetat, Galyum-67 (Ga-67), İndiyum-111 (In-111) veya Tc-99m perteknetat ile işaretli lökositler

kullanılabilen radyofarmasötiklerdir. Bu amaç için en çok kullanılan radyofarmasötik Tc-99m perteknetattır (5,27-31).

2.8.1. Teknesyum-99m perteknetat

Molibden-99 (Mo-99)'un radyoaktif bozunması sonucu elde edilir. Mo-99, Uranyum-235'in füzyon reaksiyonu veya Mo-98'in nötron bombardımanı olmak üzere iki yol ile üretilir. Mo-99/Tc-99m jeneratörü kullanılarak Tc-99m elde edilir. Ana-kız radyonüklid çiftini özel bir yöntem ile ayırarak kız nüklidi kullanılabilir hale getiren sisteme radyonüklid jeneratörü denir. Kız nüklid sistem içerisinde ana nüklidin bozunması ile devamlı olarak birikmektedir. Ana nüklidin bozunma hızı ile kız nüklidin birikme hızı arasında bir denge oluşacaktır. Jeneratör sisteminde Mo-99 un bağlı olduğu alüminyum kolon bulunur. Tc-99m aktivitesi alüminyum kolona kimyasal olarak bağlanmadan serum fizyolojik içine karıştırılarak kolondan aşağı süzülür. Süzme işleminden hemen sonra Tc-99m tekrar birikmekte ve 24 saat sonra maksimum değerine ulaşmaktadır.

Tc-99m, 140 keV tek enerjili gama ışını yayan, yarılanma süresi 6 saat olan, radyasyon dozunun düşük olduğu bir radyonükliddir. Tc-99m, klorun yerine Na/K/2Cl co-transport sistemi ile ATP harcanarak tükürük bezi hücrelerinin içine alınır ve tükürük yapısına katılmış olur. Tc-99m tükürük bezi sintigrafisi için hasta hazırlığı gerekmemektedir. Tükürük bezi sintigrafisi uygulaması ile maruz kalınan radyasyon dozları Tablo 1 de verilmiştir (5,32).

Tablo 1. Tc-99m Perteknetat Dozimetrisi (33).

Organ	Radyasyon dozu (rad/5 mCi)
Mide	0.25
Tiroid	0.60
Mesane	0.43
Testis	0.05
Over	0.15
Kemik iliği	0.10
Tüm vücut	0.07

2.8.2. Galyum-67

Biyolojik olarak demir gibi davranan siklotron ürünüdür. Elektron yakalama ile bozunmaya uğrar. Fiziksel yarı ömrü 78 saattir. Ga-67'nin 93, 185, 288, 394 keV olmak üzere dört farklı enerji spektrumu mevcuttur. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 25 gün kadardır. Kandan yavaş temizlenir, enjeksiyondan sonraki ilk 24 saatte %15-25 kadarı böbrekler yolu ile atılır. Verilen dozun %75 kadarı 48. saatte vücutta kalır. Transferrin, laktoferrin metabolizmasına bağlı olarak karaciğer uptake yüksektir. Kemik iliği, kemik, dalak, tükürük, lakrimal ve meme bezlerinde izlenen uptake normaldir. Ga-67 inflamatuvar durumlar için 3-5 milicurie (mCi), tümöral durumlar için 10 mCi dozlarda verildikten sonra 48. saat geç görüntüleme yapılır. Ga-67 ile absorbe edilen radyasyon dozu en fazla kalın bağırsakta olup tüm vücut için 2.2 rad/5 mCi'dir.

Ga-67 dolaşımında transferrin proteinine bağlanarak taşınır. Ga-67 transferrin kompleksi inflamasyon sahasına taşınır. İnflamasyon sahasında lokal olarak kan akımı ve vasküler permeabilite artmıştır. Yine infeksiyon sahasında lökositler tarafından laktoferrin salgısı artar. Ga-67'nin laktoferrine olan afinitesi transferrinden daha yüksektir. Ayrıca tümör hücre membranında bulunan transferrin reseptörlerine bağlanarak uptake uğrar. Böylece lizozomal proteinlere bağlanır. Bu mekanizmalar ile tükürük bezi tümör, inflamasyon ve infeksiyöz patolojilerinde belirleyici olarak kullanılabilir (34).

2.8.3. İşaretli lökosit sintigrafi çalışması

Bu amaçla In-111 veya Tc-99m kullanılabilir. Lökositler inflamasyonda major hücresel komponent olup, infeksiyon ve tümörde immün cevapta rol oynar. Yöntemin uygulanabilmesi için lökosit sayısının 5000 hücre/mm³ olmalıdır. Hasta kanı alınarak santifüj edilir. Elde edilen materyal In-111 ile birleştirilir. İnkübasyon süresi sonunda hastaya damar yolu ile verilerek 4. ve 24. saatlerde görüntüleme yapılır. In-111 siklotron ürünüdür. Elektron yakalama ile bozunur. Fiziksel yarı ömrü 67 saattir. Enerji spektrumu 173 ve 247 keV şeklindedir. In-111 ile absorbe edilen radyasyon dozu en fazla dalakta olup tüm vücut için 0.37 rad/0.5 mCi dir.

Ga-67 ve In-111 ile yapılan tükürük bezi sintigrafi çalışmalarında sialoadenitlerde (kronik, radyasyona bağlı) artmış aktivite tutulumu izlenir. Sjögren sendromunda aktif dönemde artmış tutulum gözlenir (27,34).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Olgular

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Haziran 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında akne vulgaris tanısı ile oral isotretinoin tedavisi alması uygun görülen hastalar çalışmamıza dahil edildi. Yaşları 18 ile 27 yıl (yaş ortalaması 20.1 yıl) arasında değişen 8 erkek, 22 kadın olmak üzere toplam 30 hastada tükürük bezi sintigrafisi çalışması yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri

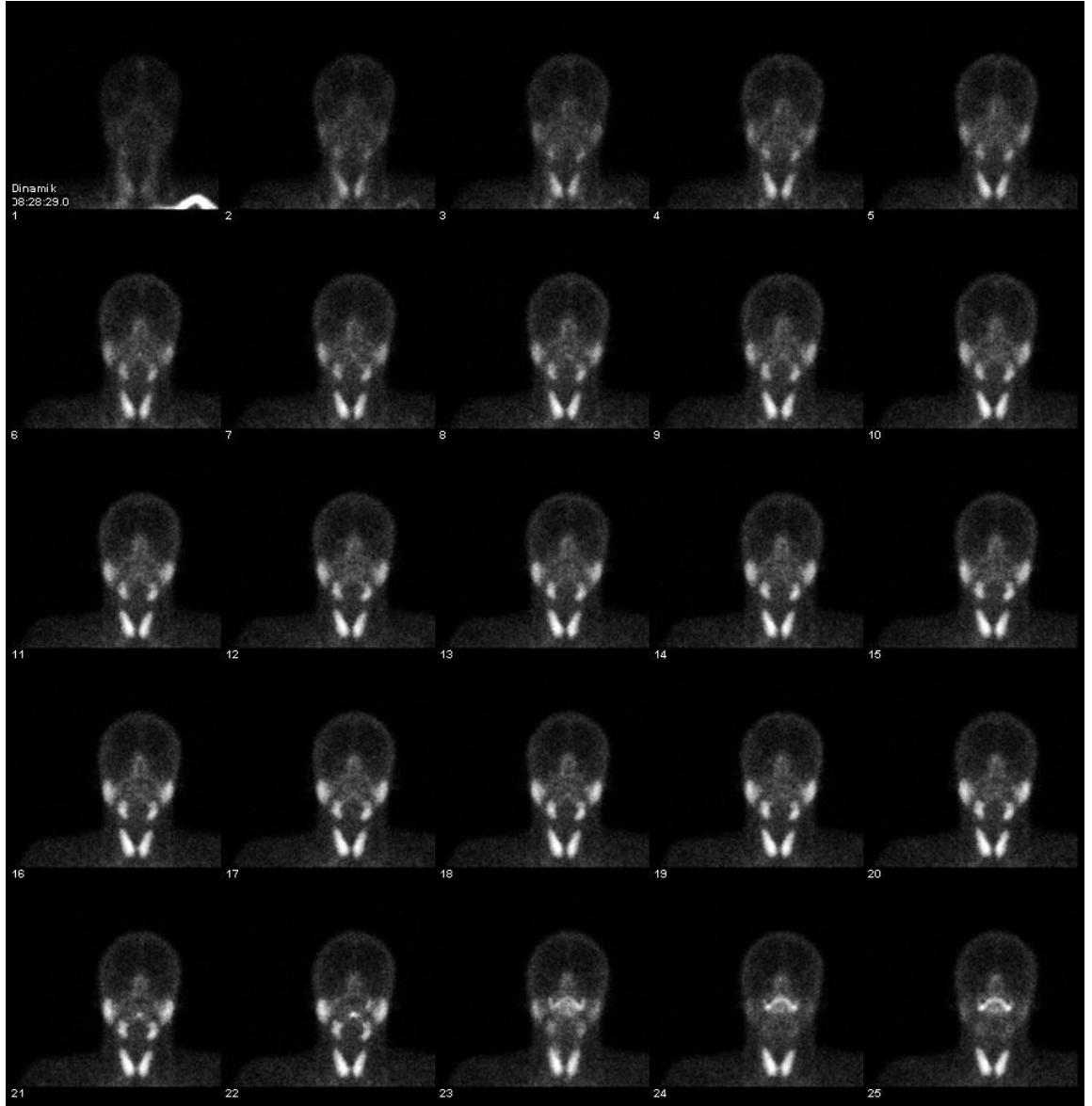
Cinsiyet	Kişi Sayısı	Yaş Ortalaması
Kadın	22 (%73.3)	20.5±2.4
Erkek	8 (%26.7)	19.0±1.4
Toplam	30	20.1±2.3

Hastalar dermatoloji polikliniğindeki muayanelerinin ardından gerekli kan ve idrar tahlillerinin yapılmasını takiben Nükleer Tıp kliniğine yönlendirildi. Hastalara çalışma öncesi yapılacaklar hakkında bilgi verilerek ayrıntılı onamları alındı. Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi epidemiyolojik özellikler, semptom ve bulgular, şikayetlerin ne zaman başladığı, aile öyküsü, daha önce tedavi alıp almadıkları, aldıkları tedavilerin neler olduğu, tükürük bezini etkileyebilecek başka ilaç kullanımı ve tükürük bezini etkileyecek hastalık öyküleri sorgulandı. Hastalar isotretinoin tedavisine başlamadan önce, tedavinin 3. ve 6. aylarında tükürük bezi sintigrafi çalışması için çağrıldı.

3.2. Tükürük Bezi Sintigrafisi

Çalışmada düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu, paralel delikli kolimatör seçilerek tek başlı gama kamera (GE-Starcam 4000 XR/T, St Albans, Hertfordshire, UK) kullanıldı. Enerji seviyesi 140 keV ve pencere aralığı %20 olarak belirlendi. Gama kamera dedektörü anteriorda, hasta supin pozisyonda, baş hafif ekstansiyondayken tükürük bezleri görüntü alanı içinde olacak şekilde yerleştirildi. İntravenöz yol ile

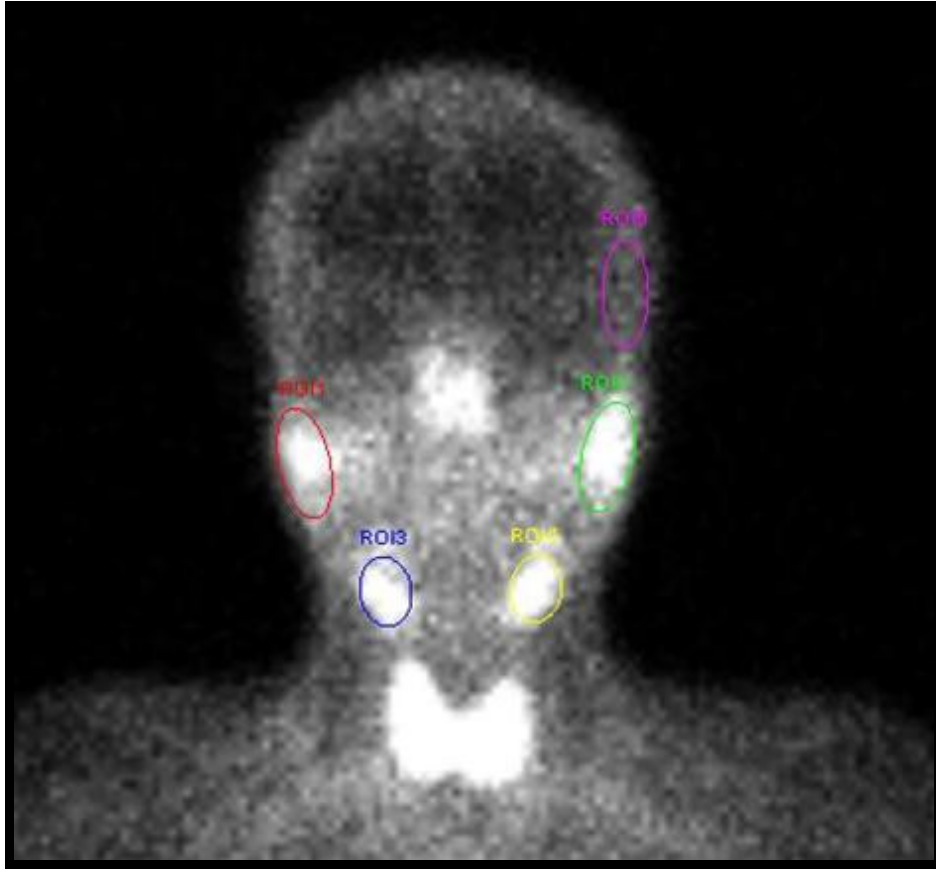
185 MBq (5 mCi) Tc-99m perteknetatın bolus olarak verilmesini takiben her biri 60 sn lik 25 görüntü alındı. Matriks 128x128, zoom 1.33 olacak şekilde 25 dakikalık dinamik görüntüler elde edildi (Şekil 3). Dinamik çalışmanın 20. dakikasında hastanın pozisyonunu değiştirilmeden ağız boşluğuna, enjektör aracılığı ile 3 ml konsantre limon suyu verildi.



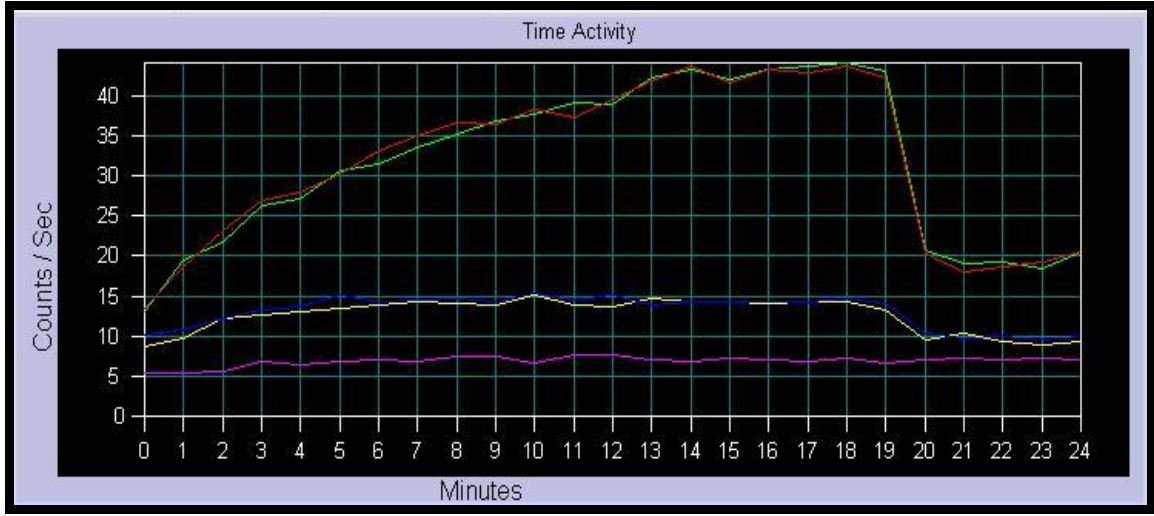
Şekil 3. 25 Dakikalık Dinamik Görüntüleme.

3.3. Tükürük Bezlerinin Semisemikantitatif Analizi

Toplanan görüntülerde SağP-SolP ile SağSbm-SolSbm tükürük bezleri çevresine kantitatif analiz için ilgi alanları çizildi. Benzer şekilde zemin aktivite için temporal bölgeye ilgi alanı çizildi (Şekil 4). Gama kamerasının software programı ile her bir tükürük bezi ve zemin sayımlarını veren zaman-aktivite eğrileri oluşturuldu (Şekil 5).



Şekil 4. Tükürük Bezleri ve Zemin Aktivite için İlgi Alanlarının Belirlenmesi [ROI (= Region of Interest): İlgi alanı, ROI 1; SağP, ROI 2; SolP, ROI 3; SağSbm, ROI 4; Sol Sbm, ROI 5; zemin aktivite].



Şekil 5. Tükürük Bezi Sintigrafisinde Zaman Aktivite Eğrisi.

Eğride 1. dakikada hızlı yükselme (a noktası) belirlendi ve bu nokta bezin vasküler perfüzyonunu gösterdi. Sonrasında yavaş yükselme ve plato görülür ki bu bezin Tc-99m perteknetat akümülyasyonunu değerlendirmeyi sağladı. Daha sonra bezde stimülyasyon öncesi maksimum sayıma (b noktası) ulaşıldı. Uyarının verilmesi ile eğride hızlı bir iniş görüldü. Bezin uyarın yanıtının değerlendirilmesini sağlayan bu iniş ile stimülyasyon sonrası minimum sayım (d noktası) elde edilmiş oldu. Elde edilen sayımların zemin aktiviteye göre düzeltilmesi için stimülyasyon öncesi aktivitenin maksimum olduğu noktada zemin aktiviteki sayım (c noktası) alındı. Belirlenen noktalardaki değerler kullanılarak bezin fonksiyonel parametreleri hesaplandı. Stimülyasyon öncesi bezin ulaştığı maksimum aktivasyonun yine bu zamandaki zemin aktiviteye bölünmesi ile bezin uptake oranı (UO) belirlendi. Maksimum akümülyasyonun yüzde (%MA) değerlendirilmesi için, bezin stimülyasyon öncesi ulaştığı maksimum sayımdan 1. dakikadaki sayım çıkarılarak stimülyasyon öncesi ulaştığı maksimum sayıma bölününerek, çıkan değer 100 ile çarpıldı. Bezin stimulus öncesi maksimum ve stimulus sonrası minimum değerlerinin farkı alınıp, stimulus öncesi maksimum aktivasyon sayımına bölündü. Elde edilen değer 100 ile çarpılarak bezin ejeksiyon fraksiyon yüzdesi (%EF) hesaplandı.

- Uptake oranı= b/c
- Maksimum akümülyasyon= $[(b-a)/b] \times 100$
- Ejeksiyon fraksiyonu= $[(b-d)/b] \times 100$

3.4. İstatistik

Çalışmamızda elde edilen parametreler değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen SağP, SolP ve SolSbm UO'ları ve SağSbm %EF parametreleri için logaritmik veri dönüşümü uygulandı. Normal dağılım gösteren SağP ve SolSbm %MA ve %EF'ları ile dönüşüm uygulanarak elde edilen veriler için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanılarak ortalama değerleri alınıp gruplar karşılaştırıldı. Veri dönüşüm uygulanan parametrelere tekrar antilogaritmik dönüşüm yapıldı, ağırlıklı ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Normal dağılım göstermeyen SolP %MA ve %EF, SağSbm UO ve %MA parametreleri için nonparametrik bağımlı örneklem testi friedman kullanıldı ve ileri analizleri wilcoxon ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Haziran 2009 ve Nisan 2010 tarihleri arasında akne vulgaris tanısı alıp 30-40 mg/gün oral isotretinoin başlanan 30 hastaya kliniğimizde tükürük bezi sintigrafisi çalışması yapıldı. Ağız kuruluşunu değerlendirme amacı ile 8 erkek ve 22 kadın toplam 30 hastaya tedavi öncesinde, tedavinin 3. ve 6. aylarında olmak üzere toplam 86 tükürük bezi sintigrafi çalışması uygulandı. Sintigrafik çalışmalar tedavi öncesi, tedavinin 3. ayı ve 6. ayı şeklinde 3 grup halinde düzenlendi. Hastaların hiç birinin sigara alışkanlığı ve hiç birinde tükürük bezlerini etkileyecek herhangi bir hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Hastalardan 2 si tedavilerinin 1. ayındaki ilaç yan etkisini değerlendirmek amaçlı kontrolleri esnasında tespit edilen karaciğer enzimlerinde yükselme nedeni ile tedavilerini bırakmak zorunda kaldılar.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu, normal dağılım gösteren SağP ve SolSbm %MA ve %EF'leri ile dönüşüm uygulanarak SağP, SolP ve SolSbm UO'ları, SağSbm %EF'leri için elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 3 de verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen, SolP %MA ve %EF'leri, SağSbm UO ve %MA'leri için elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

UO'ları, tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında SağP için sırası ile 6.76 ± 1.31 , 4.57 ± 1.34 , 3.63 ± 1.41 , SolP için sırası ile 6.45 ± 1.38 , 4.46 ± 1.41 , 3.71 ± 1.44 , SağSbm için sırası ile 6.45 ± 1.38 , 4.46 ± 1.41 , 3.71 ± 1.44 , SolSbm için sırası ile 2.63 ± 1.51 , 1.86 ± 1.34 , 1.47 ± 1.31 bulunmuştur (Tablo 3 ve Şekil 6). UO'daki düşüşlerin, tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayında elde edilen değerlerin karşılaştırmaları sonucu dört bez için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p= 0.000$).

%MA'ları, tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında SağP için sırası ile 60.21 ± 8.99 , 50.17 ± 10.98 , 45.15 ± 11.95 , SolP için sırası ile 59.52 ± 8.85 , 50.31 ± 11.34 , 44.18 ± 10.81 , SağSbm için sırası ile 37.05 ± 11.72 , 24.81 ± 10.97 , 21.87 ± 1.54 , SolSbm için sırası ile 38.64 ± 12.69 , 27.61 ± 13.54 , 20.16 ± 9.97 bulunmuştur (Tablo 3 ve Şekil 7). %MA'daki düşüşlerin, tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayında elde edilen değerlerin karşılaştırmaları sonucu dört bez için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p= 0.000$).

%EF'ları, tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında SağP için sırası ile 55.62 ± 9.32 , 44.18 ± 11.55 , 38.12 ± 10.11 , SolP için sırası ile 55.00 ± 9.41 , 41.95 ± 12.75 , 35.84 ± 12.92 , SağSbm için sırası ile 36.30 ± 1.31 , 25.70 ± 1.53 , 21.87 ± 1.54 , SolSbm için sırası ile 36.88 ± 10.99 , 27.76 ± 11.04 , 21.72 ± 8.3 bulunmuştur (Tablo 3 ve Şekil 8). %EF'daki düşüşlerin, tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayında elde edilen değerlerin karşılaştırmaları sonucu dört bez için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.000$).

Tablo 3. UO, %MA ve %EF Değerlerinin Tedavi Öncesi, Tedavinin 3. ve 6 ayı Ortalamaları ve Standart Sapmaları (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi).

Parametreler	Tükürük Bezleri	Tedavi Öncesi (n= 28)	Tedavinin 3. Ayı (n= 28)	Tedavinin 6.ay (n= 28)	p
UO	SağP	6.76 ± 1.31	4.57 ± 1.34	3.63 ± 1.41	$0.000^{\dagger}$
	SolP	6.45 ± 1.38	4.46 ± 1.41	3.71 ± 1.44	$0.000^{\dagger}$
	SağSbm	3.04 ± 1.13	2.04 ± 0.82	1.58 ± 0.72	0.000^*
	SolSbm	2.63 ± 1.51	1.86 ± 1.34	1.47 ± 1.31	$0.000^{\dagger}$
%MA	SağP	60.21 ± 8.99	50.17 ± 10.98	45.15 ± 11.95	0.000
	SolP	59.52 ± 8.85	50.31 ± 11.34	44.18 ± 10.81	0.000^*
	SağSbm	37.05 ± 11.72	24.81 ± 10.97	16.46 ± 8.03	0.000^*
	SolSbm	38.64 ± 12.69	27.61 ± 13.54	20.16 ± 9.97	0.000
%EF	SağP	55.62 ± 9.32	44.18 ± 11.55	38.12 ± 10.11	0.000
	SolP	55.00 ± 9.41	41.95 ± 12.75	35.84 ± 12.92	0.000^*
	SağSbm	36.30 ± 1.31	25.70 ± 1.53	21.87 ± 1.54	$0.002^{\dagger}$
	SolSbm	55.62 ± 9.32	44.18 ± 11.55	38.12 ± 10.11	0.000

* Freidman varyan analizi

$\dagger$ Ağırlıklı ortalama da tekrarlayan varyans analizi

UO; Uptake oranı

%MA; Maksimum akümülayon yüzdesi

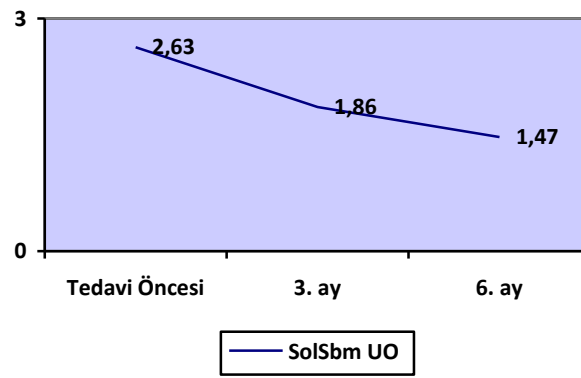
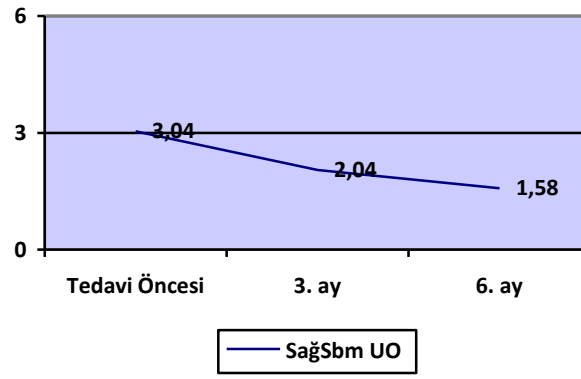
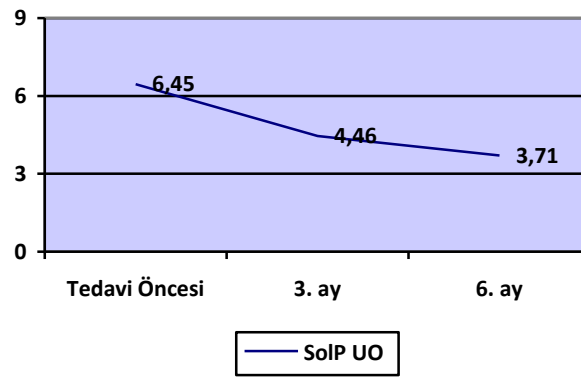
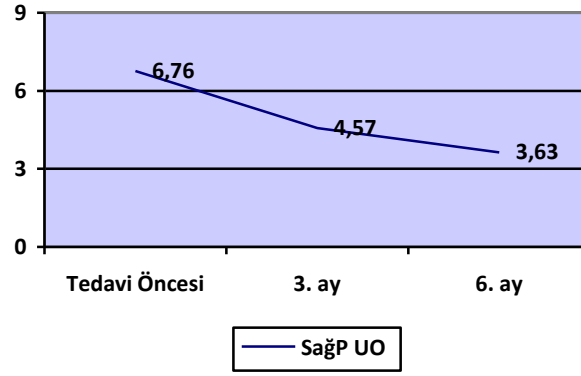
%EF; Ejeksiyon fraksiyon yüzdesi

SağP; Sağ parotis bezi

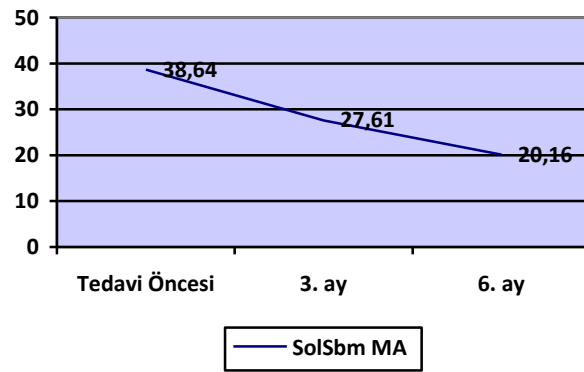
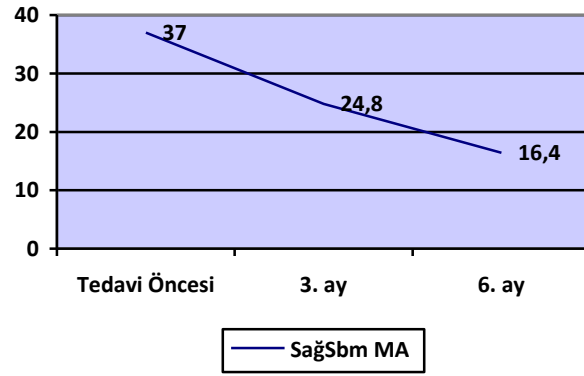
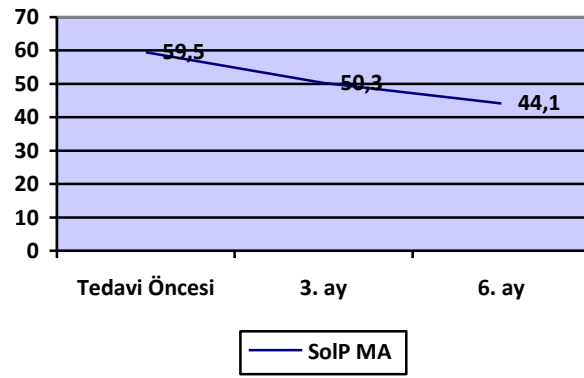
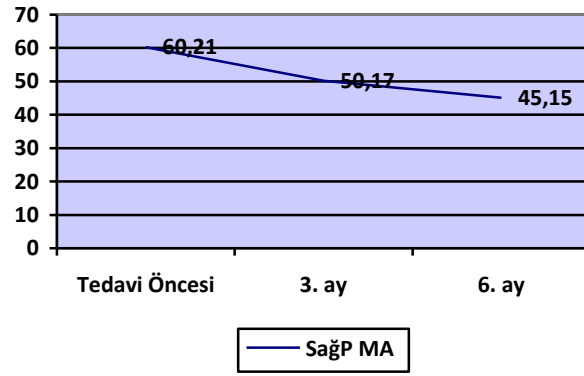
SolP; Sol parotis bezi

SağSbm; Sağ submandibuler bez

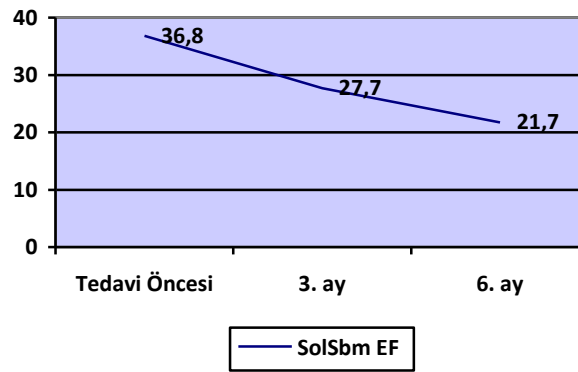
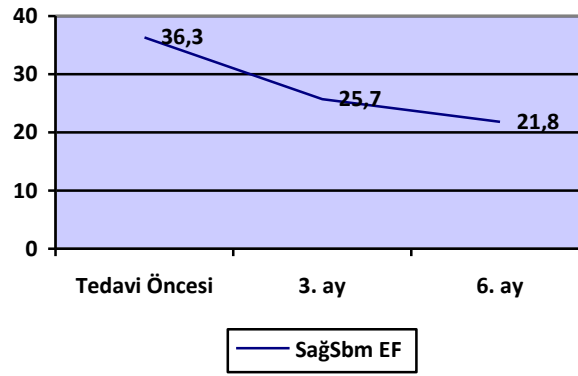
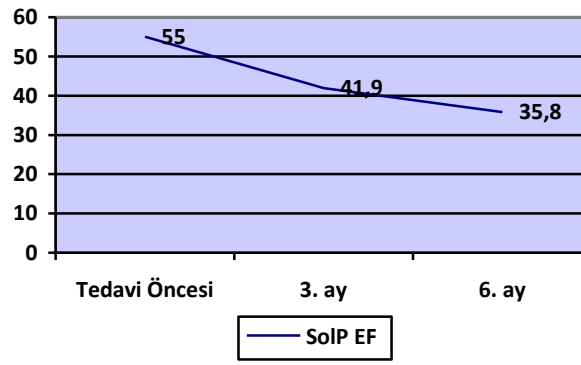
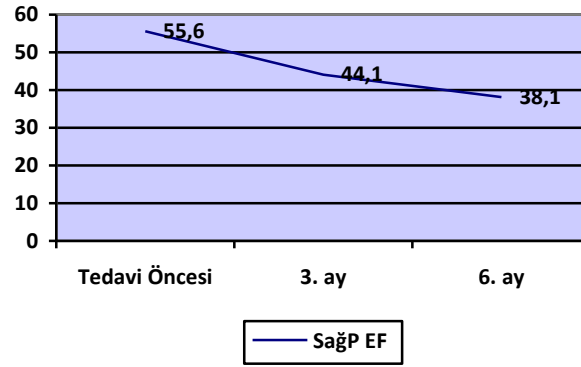
Sol Sbm; Sol submandibuler bez



Şekil 6. Uptake Oranları Grafikleri



Şekil 7. %Maksimum Akümülayon Grafikleri



Şekil 8. %Ejeksiyon Fraksiyonları Grafikleri

5. TARTIŞMA

Ağız kuruluğunun birçok sebebi vardır. Bu sebeplerin başında ilaçlar yer almaktadır. Bu ilaçların bir kısmı Scully tarafından listelenmiş olup, retinoik asitler bu listede yer almaktadır (35).

Field ve arkadaşlarının İngiliz popülasyonunda yaptıkları çalışmalarında ağız kuruluğu riskinin belirleyicisi olarak yaş ve cinsiyetten çok ilaçların sorumlu olduğunu göstermişlerdir (36). Niderfors ve arkadaşlarının çalışmalarında ise çoklu ilaç kullanımı ile ağız kuruluğu arasında kuvvetli ilişki olduğu belirtilmiştir (37). Çalışmamızda hastaların beraberinde başka ilaç kullanım öykülerini sorguladık. Ancak hastaların ilave ilaç kullanım öyküleri olmadığından, tespit edilen tükürük akımındaki azalmadan isotretinoinin tedavisinden kaynaklanabileceği sonucuna vardık.

Akne başlama yaşı, fiziksel ve sosyal değişimin genç ergen döneme rastlaması nedeni ile, ilerleyen yaşlarda psikolojik ve sosyal bozukluklara sebep olabilmektedir. Bu nedenle aknenin erken ve etkili tedavisi oldukça önemlidir (38). Zoubolis, akne vulgaris de isotretinoin kullanımının, küratif olmayan, tedavi sonrası relapslar izlenen ancak oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ifade etmektedir (39). İso-tretinoin kullanan hastaların yaklaşık %30'u ağız kuruluğundan şikayet etmektedir (24,40). Lupi-Pegurier ve arkadaşları, basit tükürük testi ile, herbir kişiden 5 dk boyunca parafin parça çiğneterek küçük dereceli tüp içerisine tükürtme ile uyarılmış tükürük örnekleri toplayarak çalışmalarını yürütmüşlerdir. Akım hızı ölçülerek isotretinoin kullanımı ile tükürük akımında önemli bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (41). Tükürük akımını engellemede isotretinoinin kapasitesi literatürde gösterilmiştir (41,42). Biz de çalışmamızda isotretinoinin tükürük bezi üzerine etkisini ve tükürük miktarındaki değişimini kantitatif parametreler ile gösterdik. Çalışmamızda tükürük miktarındaki azalmayı kantitatif olarak izledik. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerdeki bu belirgin azalmanın istatistiksel olarak da ($p=0.000$) anlamlı olduğunu gördük. Bizim çalışmamıza karşıt olarak Reynolds ve arkadaşlarının 6 hasta üzerinde tükürük toplayarak yaptıkları ölçümlerde azalmanın minimum (tedavi öncesi 39.6 ± 13.7 , tedavi sonrası 37.1 ± 12.0) olduğunu tespit etmişler. Bunu istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (24). Ancak onlar bu çalışmayı 6 hasta gibi kısıtlı bir hasta popülasyonunda yapmıştır.

Oikarinen ve arkadaşları oral isotretinoin tedavi esnasında tükürükteki değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmalarında, uyarılmış tükürük ortalama akım hızında tedavi periyodu boyunca önemli bir düşüş olduğunu saptamışlardır (42). Biz de çalışmamızda tükürük bezi sintigrafisi ile UO, %MA ve %EF'lerinde SağP ve SolP ile SağSbm ve SolSbm tükürük bezlerinde ilk 3 aylık peryottaki azalmalarının takip eden sonraki 3 ay da devam ettiğini tespit ettik.

Tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemler mevcuttur. BT ve MR yüksek rezolüsyona sahip olup yumuşak ve kemik doku ayırımı sağlamasına rağmen fonksiyonel değerlendirmede faydalı olamamaktadır. Bu nedenle daha çok tükürük bezinde yer kaplayan lezyonları ve komşuluklarını değerlendirilmek için kullanılmaktadırlar. USG, noninvaziv, kolay uygulanabilir olup bezin morfolojik değerlendirilmesini sağlamaktadır. USG ve sialografi tükürük bezinin fonksiyonunu ve obstrüksiyonun sayısal olarak değerlendirilmesine izin vermemektedir. Sialometri tükürük drenajı ile sayısal değerlendirmeye olanak verse de kanalikül yerleştirilmesi gibi zor bir işlem nedeni ile kullanılmamaktadır (43). Tükürük bezinin değerlendirilmesi BT ve sialografi ile yapılabilir. Ancak bu metodların etkinliği sorgulanabilir. Çünkü vakaların çoğunda yapısal anormallikler tespit edilemeyebilir. Tükürük bezi sintigrafisi ile bez disfonksiyonu tespit edilebilir. Belirgin ağız kuruluğu olan hastalar ile normal popülasyon arasında belirgin fark vardır. Ancak burada bezlerin fonksiyonel durumunun objektif değerlendirilmesinin yapılabilmesi için güvenilir, sayısal yöntemlere ihtiyaç vardır. Semikantitatif tükürük bezi sintigrafisi çalışması bezin işlevi hakkında kantitatif veriler sağlayabilir. Uptake, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonu gibi parametrelerin kullanılması esastır. Literatürde tükürük bezi sintigrafisinin kabul görmesinde birçok faktör rol oynar. Normal fizyolojiye engel değildir. Hasta tarafından iyi tolere edilebilir. Sintigrafik sonuçların spesifitesinin düşük olmasına rağmen tükürük bezleri disfonksiyonunun tipi ve şiddetinin belirlenmesinde yararlıdır (28,29,43-47).

Sintigrafik ölçüm sağ ve sol dört büyük bezin aynı anda fonksiyonel değerlendirilmesini sağlar. Non-invaziv, kolay ve çabuk uygulanabilen tekrarlanabilir bir yöntemdir (48-50). Biz de çalışmamızda bunu bir avantaj olarak gördük. Hastaların tedavi öncesi bazal çalışmalarının alınmasını takiben tedavinin 3. ve 6. ayında sintigrafisi

çalışmalarının tekrarlanması hasta uyumu ve çalışmanın uygulanabilirliği kolaylık sağlamıştır.

Takip için yapılan tükürük bezi sintigrafi çalışması doz maruziyetini arttırmamaktadır. Tükürük bezi sintigrafisi ile maruz kalınan toplam vücut radyasyon dozu 0.60 mSv olarak bildirilmiştir (51). Karla ve arkadaşları 2004, Brenner ve arkadaşları 2007 yıllarında radyolojik çalışmalarda maruz kalınan radyasyon dozlarını sırası ile; anterior-posterior ve lateral toraks X-ray çalışmalarında 0.06-0.25 mSv, toraks BT çalışmasında 3-27 mSv, abdominal BT çalışmasında 10 mSv ve mammografi çalışmasında ise 3 mSv olarak belirtilmektedirler (52,53). Literatürde yer alan çalışmaların verileri değerlendirildiğinde tükürük bezi sintigrafisi birçok radyolojik tetkik ile karşılaştırıldığında maruz kalınan radyasyon dozunun düşük düzeyde olduğu görülmektedir.

Helman ve arkadaşları tarafından, Tc-99m'in klorun yerine geçerek Na/K/Cl transport sistemi aracılığı ile tükürük içeriğine girdiği gösterilmiş olup tükürük bezinin Tc-99m uptake ile ilişkisi ortaya konmuştur (5,28,54).

Tükürük bezi sintigrafisinde perteknetat kinetik analizi sonucu elde edilen zaman-aktivite eğrisinden hesaplanan UO ve %EF (uyaran ile tükürük akışının her bir tükürük bezi için, radyoaktivite hareketi ile ilişkisi), washout fraksiyonu gibi parametreleri içeren kantitatif analizler bezlerin objektif değerlendirilmesini, takiplerdeki değişikliklerin tanınmasını sağlar. Tükürük parotis bezinden uyaran ile salındığı için hastaya limon suyu verilerek sekresyonu izlenir. Submandibuler bez de ise tükürük uyaran olmadan bazal şartlarda salınır (29, 55-58).

Dalton ve arkadaşları standart dinamik sintigrafiden türetilen bir çok kantitatif metod önerildiğini, ancak önerilen göstergelerin değişken olup, klinikte yararlı olmasının muhtemel olmadığını düşünmüşlerdir. Major tükürük bezlerinin uptake ve ekskresyon oranlarının sağlıklı gönüllülerdeki referans değerlerini elde etmek için Tc-99m perteknetatın, tükürük bezlerindeki UO ile tiroid bezindeki UO'nu karşılaştırma çalışması yapmışlardır (29). Her ne kadar tükürük bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde UO, %MA ve %EF parametreleri kullanılsa da, Adams ve arkadaşları göstergelerin hemen hemen tamamının kserostomi popülasyonu ve normal gönüllüler arasında yüksek derecede değişebileceğini ve gruplar arasında ayırım

yapılamayacağını belirtmişlerdir (29,59). Biz gruplar arasında değil de parametreler arasında farklılıkları değerlendirdiğimiz için parametre ve hasta grupları arasındaki farklılıkların çalışmamızda olumsuz etkisi olmamıştır. Adams ve arkadaşları literatürdeki çelişkileri kullanılan metodların farklılığı, hastalık dereceleri farklı popülasyon ile çalışılmanın sebeplerinden olabileceğini belirtmektedirler (59).

Loutfi ve arkadaşlarının çalışmasında major tükürük bezleri için UO'ları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Parotis ve submandibuler bezler arasında, sağ ve sol taraf arasında). Ancak %EF değerleri, parotis bezlerde submandibuler bezlere göre literatürdeki gibi daha yüksek oranda bulunmuştur (55). Dalton ve arkadaşları da çalışmalarında parotis bez %EF değerini submandibulerden daha yüksek bulmuşlardır (29).

Herman ve arkadaşlarının çalışmaları, Fırat ve arkadaşları ile benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Parotis bezinin sekresyon hızı ve UO, submandibuler bezlerden farklı olarak daha yüksek rapor edilmiştir. Fırat ve arkadaşları açıkça göstermişler ki, yaş ve cinsiyet farklılıkları, bayanlarda submandibuler bezde belirgin olarak tükürük bezi fonksiyonlarını etkiler (28,60). Ancak biz çalışmamızda gruplar arasında farklılıkları değil de kullanılan parametrelerdeki değişiklikleri değerlendirdik. Bu nedenle parametreler ve hasta grupları arasındaki farklılıkların çalışmamızda olumsuz etkisini görmedik.

Tükürük bezi sintigrafi çalışması son zamanlarda standardize edilmeye çalışılmıştır. Semikantitatif tükürük bezi sintigrafi çalışmalarında üç fonksiyonun analizi yaygın olarak kabul görmüştür ki bunlar; perfüzyon, uptake ve sekresyondur (28,48). Booker ve arkadaşları normal fonksiyonel tanımlama için parotiroid UO %50'nin üzerinde olmasını kullanmışlardır.

Booker ve arkadaşları 2004 yılında 26 sağlıklı gönüllü, 83 ağız kuruluğu olan hastadan yaptıkları çalışmada tükürük sintigrafi analizi için UO, %MA ve %EF kullanmışlardır (61). Bu değerlerin hesaplanmasında tükürük bezlerinin ilgi alanı ile belirlenmesi ve oluşturulan zaman-aktivite eğrisinde seçilen noktalar literatürdeki daha önce yapılmış çalışmalar önderliğinde belirlenmiştir (56,59-62).

Seven ve arkadaşları 31 sağlıklı kontrol, 35'i levosetrazin tedavisi alan 67 allerjik rinitli olgunun değerlendirilmesinde, bizim de çalışmamızda kullanmış

olduğumuz görüntüleme protokolünü uygulamış olup, değerlendirmede UO, %MA ve %EF kullanmışlardır. Levosetrisin kullanımı için UO, %MA ve %EF parametrelerinde anlamlı farklılıklar izlemişlerdir (48). Yoruk ve arkadaşları 36 allerjik rinitli, 39 sağlıklı olmak üzere 75 kişinin değerlendirilmesinde, bu parametreleri kullanarak, allerjik rinitli olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit etmişlerdir (49). Biz de çalışmamızda, isotretinoin için benzer yöntemleri kullanarak ve kantitatif analiz için UO, %MA ve %EF hesaplamayı uygun bulduk.

SONUÇ

İsotretinoinin tedavisi almakta olan akne vulgarisli hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı ile 6. ayında tükürük bezi fonksiyonlarının semikantitatif tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendirilmesi ile elde edilen parametrelerin SağP ve SolP ile SağSbm ve SolSbm bezler için karşılaştırılması sonucunda 3. ve 6. aylarda parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüşlerin olduğu tespit edildi ($p=0.000$).

Sonuç olarak, semikantitatif tükürük bezi sintigrafi çalışmasının isotretinoin gibi tükürük bezi fonksiyonları üzerine etkisi olabilecek ilaçlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda tükürük bezi fonksiyonlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılabilecek invaziv olmayan, kolay uygulanabilir ve düşük radyasyon maruziyeti nedeni ile tekrarlanabilir ve güvenilir bir tanı yöntemi olabileceği kanaatini taşımaktayız.

KAYNAKLAR

1. Paker Ş. Sindirim sistemi; Histoloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayın 1990: 327-331.
2. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 1-37.
3. Haider A., Shaw J.C. Treatment of ecne vulgaris. JAMA 2004; 292: 726-735.
4. Cıkım A.C., Seyhan M. Akne vulgaris tedavisinde isotretinoin etkinliği ve yan etkileri. Turkderm 2008; 42: 51-55.
5. Calcagni M.L., Rossi G., Giuda D. Salivary gland disorders. In: Murray IPC, ELL PJ. Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment. London: Churchill Livingstone. 1998: 399-403.
6. Cıgalı B.S. Sindirim sistemi. Gökmen F.G(ed). Sistematik anatomi. İzmir: Güven kitabevi 2003; 469-472.
7. McKinley M., O'Loughlin V.D. Digestive System, Human Anatomy. New York: McGraw-Hill 2008: 780.
8. Moore K.M. Faringeal kompleks. Çev: Karaöz E, Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2002: 215-256.
9. Ganong W.F. Gastrointestinal işlevin düzenlenmesi. Çev: Erdal S. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2001: 472-474.
10. Guyten A.C. Sindirim Kanalının Salgı Fonksiyonları. Çev: Gürhan N., Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 1989: 1107-1129.
11. Yılmaz O. Tükürük bezi enfeksiyonları. Koç C(ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş kitabevi 2004: 855-865.
12. Hofer E., Jensen S.B., Pedersen A.M.L. et al. Oral microflora in patients with salivary gland hypofunvction. Oral Biosci Med 2004; 2: 77-92.
13. Erkin G. Akne Vulgaris. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 207-211.

14. Pochi P.E., Introduction To Sebaceous Glands Disorders. Demis D.J., Clinical dermatology. J.B. Philadelphia: Lippincott Company 1991 Unit 10-1, 10-2.
15. Erdem C. Akne Vulgariste Oral İsoetretinoin Tedavisi. Türkiye Klinikleri 2006; 30: 36-43.
16. Koçak M. Akne Tedavisinde Benzol Peroksit ve Diğer Topik Uygulamalar. Türkiye Klinikleri 2006; 30: 14-17.
17. Karaarslan K.I., Özdemir F. Akne Tedavisinde Topikal Antibiotikler. Türkiye Klinikleri 2006; 30: 18-21.
18. Koçyiğit P. Akne Cerrahi Tedavi. Türkiye Klinikleri 2006; 30: 49-54.
19. Koç E. Taştan H.B. Akne Sistemik Antibiyotik Tedavisi. Türkiye Klinikleri 2006; 30: 22-27.
20. Akay N., Kundakçı N. Akne vulgariste kombinasyon tedavileri. Türkiye Klinikleri 2006; 30: 28-35.
21. Kayaalp O.S. Yağda çözünen vitaminler. Tıbbi farmakoloji Ankara: Ulucan Matbaası 1986: 2631-2652.
22. Akay N.B. Akne Vulgariste Topikal Retinoidler ve Türevleri. Türkiye Klinikleri 2006; 30: 7-13.
23. Erdem T., Karakuzu A., Özdemir Ş. Isotretinoin for nodular and nodulocystic acne. T Klin J Dermatol 1999; 9: 75-78.
24. Reynolds N.J., Gough M., Clamp J.R. Effect of oral isotretinoin therapy on saliva volume and composition. Br J Dermatol 1991; 125: 189-190.
25. Sidaway M.K., Salivary gland: Anatomic, Clinical and Technical Considerations, Salivary Gland Cytopathology. New York: Springer 2008; 2: 17-29.
26. Aung W., Yamada I., Umeraha I. Sjögren's syndrome: Comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. J Nucl Med 2000; 41: 257-262.

27. Ssl H. Otoimmn Hastalıklarda Tükürük Bezi Fonksiyonlarının Sintigrafik Olarak Değerlendirilmesi. Sleymen Demirel Üniversitesi Tıp Fakltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2007.
28. Fırat F., ermik F.T., Sarıkaya A. Effects of gender and age on the quantitative parameters of Tc_{99m}per technetate salivary gland scintigraphy in normal subjects. Nucl Med Commun 2006; 27: 447-453.
29. Dalton A.A., Etchebere E.C., Santos A.O. et al. Normal values of Tc_{99m}per technetate uptake and excretion fraction by major salivary glands. Nucl Med Commun 2006; 27: 395-403.
30. Weinstein G.S., Harvey R.T., Zimmer W. Technetium-99m Per technetate salivary gland imaging: its role in the diagnosis of Warthin's tumor. J Nucl Med 1994; 35: 179-183.
31. Rossi G.D. A computer-assisted method for semi-quantitative assessment of salivary gland diseases. Eur J Nucl Med 1980; 5: 499-503.
32. Elliott A.T. Radionuclide Generators. Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice. Sampson B. C. (ed). Amsterdam: Gordon and Breach Science 1999; 19-29.
33. Ziessman A.H., O'Malley J.P., Thrall J.H., Endocrine System. Nuclear Medicine: The Requisites. Philadelphia: Elsevier Mosby 2006; 71-112.
34. Ziessman A.H., O'Malley J.P., Thrall J.H., Infection and Inflammation. Nuclear Medicine: The Requisites. Philadelphia: Elsevier Mosby 2006; 384-418.
35. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. Oral diseases 2003; 9: 165-76.
36. Field E.A., Fear S., Higham S.M. et.al. Age and medication are significant risk factors for xerostomia in an English population, attendinding general dental practice. Gerodontology 2001; 18: 21-24.
37. Nederfors T. Xerostomia; prevalance and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. Swed Dent J Suppl 1996; 116:1-70.

38. Goulden V., Guidelines for the Management of Acne Vulgaris in Adolescents. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 301-313.
39. Zoubolis C. The Truth behind This Undeniable Efficacy Recurrence Rates and Relapse Risk Factors of Acne Treatment with Oral Isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 99–100.
40. Windhorst D.B. General clinical toxicology of oral retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 675-682.
41. Lupi-Pegurier L., Muller-Bolla M., Fontas E. Reduced salivary flow induced by systemic isotretinoin may lead to dental decay. A prospective clinical study. *Dermatology* 2007; 214: 221-226.
42. Oikarinen K., Salo T., Kylmaniemi M., Palatsi R., Karhunen T., Oikarinen A. Systemic oral isotretinoin therapy and flow rate, pH, and matrix metalloproteinase-9 activity of stimulated saliva. *Acta Odontol Scand* 1995; 53: 369-371.
43. Klutmann S., Bohuslavizki K.H., Kröger S. et.al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1999; 27: 20-26.
44. Mishkin F.S. Radionuclide salivary gland imaging. *Semin Nucl Med* 1981; 11: 258-265.
45. Kohn W.G., Ship J.A., Atkinson J.C., Patton L.L., Salivary gland ^{99m}Tc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow rates. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 70-74.
46. Pilbrow W.J., Brownless S.M., Cawood J.I. Salivary gland scintigraphy- a suitable substitute for sialography? *Br J Radiol* 1990; 63: 190-196.
47. Yousem M.D., Kraut A.M., Chalian A.A., Major salivary gland imaging. *Radiology* 2000; 216: 19-29.
48. Seven B., Yoruk O., Varoğlu E. et al. Evaluation by ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy of the effect of levocetirizine on salivary glands function, in allergic rhinitis patients. *Hell J Nucl Med* 2009; 2: 119-122.

49. Yoruk O., Seven B., Varoglu E. et al. Evaluation of salivary gland function in allergic rhinitis patients by [99mTc] pertechnetate salivary gland scintigraphy. *Cent Eur J Med* 2009; 2 : 246-250.
50. Kaya M., Cermik T.F., Ustün F., Sen S., Berkarda S., Salivary function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 117-120.
51. Mullan BP. Gastrointestinal system. In “The Mayo Clinic Manual of Nuclear Medicine”, O’Connor MK (eds), New York: Churchill Livingstone 1996; 276.
52. Karla M.K., Maher M.M., Rizzo S. Radiation exposure from of chest CT: Issues and Strategies. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 159-166.
53. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-2284.
54. Helman J., Tumer J. R., Fox P. C. 99mTc-Pertechnetate Uptake in Parotid Acinar Cells by the Na⁺/K⁺/Cl⁻ Co-transport System. *JCI* 1987; 79: 1310-1313.
55. Loutfi I., Nair M.K. et al. Salivary gland scintigraphy: The use of semiquantitative analysis for uptake and clearance. *J Nucl Med Technol* 2003; 31: 81-85.
56. Raza H., Khan A.U., Hameed A. Quantitative evaluation of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy using salivary gland scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 495-499.
57. Umehara I., Yamada I., Murata Y. et al. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjoren’s syndrome. *J Nuc Med* 1999; 40: 64-69.
58. Nishiyama S., Miywaki S., Yoshinaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjogren’s syndrome. *J Rheumatol* 2006; 12: 2470-2474.
59. Adams B.K., Al Attia H.M., Parkar S. Salivary gland scintigraphy in Sjögren’s syndrome: are quantitative indices the answer? *Nuc Med Com* 2003; 24: 1011-1016.
60. Hermann G. A., Vivino F. B., Shnier D. Variability of Quantitative Scintigraphic Salivary Indices in Normal Subjects. *J Nucl Med* 1998; 7: 1260-1263.

61. Booker J., Howarth D., Taylor L. Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy. Nucl Med Commun 2004; 25: 1203-1210.
62. Henriksen A. M., Nossent H. C. Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms. Clin Rheumatol 2007; 11: 1838-1841.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

“ Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin tükürük bezi fonksiyonlarına etkisinin Tc-99m perteknetat sintigrafisi ile değerlendirilmesi”

Dr. Ebru ÖRSAL

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 01.08.2005

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi : 28.05.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 28.05.2010

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Bedri SEVEN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Erhan VAROĞLU

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Ali ŞAHİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Mustafa Vecdi ERTEKİN

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Sare ŞİPAL

Prof. Dr. Erhan VAROĞLU
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Nisan-2010
ERZURUM