



SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

MAYIS 2021

CİLT 3

EDİTÖRLER

PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ

YAZARLAR

KAMİLE ÖNER
BİRGÜL ÖZKAN
AHTER ŞANAL ÇIKMAN
AYÇA KURT
TAHİR ÇAKIR
NİNA TUNÇEL
KENAN YILDIZHAN
MELİS OYA ATEŞ

ZELİHA UĞUR AYDIN
AYLİN ARSLAN
SEDA DUMAN ÖZTÜRK
GUPSE TURAN
AYŞE GÜNEŞ BAYIR
MERYEM BEYZA ÇELİK
ESMANUR DEMİR
METİN YEŞİLTAŞ

HASAN CAMCI
BÜLENT KARSLIOĞLU
MUCİZE SARIHAN
SEVDA PINAR MEHEL TUTUK
LEYLA ANIL GÖL
PINAR YEL
ERDEM GÖL
ZEYNEP AKYOL

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Editors • PROF. DR. CEM EVEREKLİÖĞLU
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ
Birinci Basım / First Edition • © Mayıs 2021
ISBN • 978-625-7411-60-8

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.

Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

Telefon / Phone: +90 312 384 80 40

web: www.gecekitapligi.com

e-mail: gecekitapligi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler

Mayıs 2021

Cilt 3

EDİTÖRLER

PROF. DR. CEM EVEREKLIÖĞLU¹

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ²

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye,
evereklioglu@erciyes.edu.tr

2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
duygugulmez@erciyes.edu.tr

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 41

KRİZDE BİREY İLE AİLEYE MÜDAHALE VE HEMŞİRELİK

Kamile ÖNER, Birgül ÖZKAN1

BÖLÜM 42

IMMATUR GENÇ DAİMİ DİŞLERDE PULPAL
TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ahter ŞANAL ÇIKMAN, Ayça KURT19

BÖLÜM 43

DÜŞÜK DOZ RADYOTERAPİNİN COVID-19
PROİNFLAMATUAR SİTOKİN FIRTINASI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Tahir ÇAKIR, Nina TUNÇEL, Kenan YILDIZHAN35

BÖLÜM 44

İMMATÜR APEKSLİ DİŞLERDE ENDODONTİK
TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Melis Oya ATEŞ, Zeliha Uğur AYDIN51

BÖLÜM 45

TİROİDİN YER KAPLAYICI KİTLESEL LEZYONLARININ
TANISINDA, TEK BAŞINA ULTRASONOGRAFİNİN
YETERLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Aylin ARSLAN69

BÖLÜM 46

UTERUS KORPUSUNUN MALİGN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİNİN GÜNCEL HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI VE EVRELEMESİ

Seda Duman ÖZTÜRK, Gupse TURAN91

BÖLÜM 47

CİLT HASTALIKLARI VE BESLENME İLİŞKİSİ

Meryem Beyza ÇELİK, Esmenur DEMİR,

Ayşe GÜNEŞ BAYIR121

BÖLÜM 48

DALAK İNFARKTÜSÜ

Metin YEŞİLTAS171

BÖLÜM 49

COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE ORTODONTİ

Hasan CAMCI185

BÖLÜM 50

ROTATOR MANŞET YIRTIKLARININ TEDAVİSİ

Bülent KARSLIOĞLU195

BÖLÜM 51

SAĞLIKTA SEKTÖRÜNDE MOBBİNG VE MALİYETLERİ

Mucize SARIHAN207

BÖLÜM 52

MESLEK YÜKSEKOKULUNDA OKUYAN ÖĞRENCİLERİN COVID-19 'A BAĞLI PSİKOLOJİK SIKINTILARININ YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sevda Pınar MEHEL TUTUK, Leyla ANIL GÖL,

Pınar YEL, Erdem GÖL223

BÖLÜM 53

COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ DİYABETLİ HASTALAR İLE DİYABETLİ OLMAYAN HASTALARIN İYİLEŞME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Zeynep AKYOL239

Bölüm 41

KRİZDE BİREY İLE AİLEYE MÜDAHALE VE HEMŞİRELİK

Kamile ÖNER¹

Birgül ÖZKAN²

1 Kamile ÖNER, Öğretim Görevlisi, Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Evde Hasta Bakımı Programı ORCID: 0000-0002-8596-1432

2 Birgül ÖZKAN, Doçent Doktor, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi SBF Hemşirelik Bölümü Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği AD, ORCID: 0000-0002-1271-8007

İnsan, yaşamını sürdürürken çevresel ve kültürel faktörlerden etkilenen, sosyal ilişkiler ağı ile şekillenebilen bir canlıdır. Yaşam, içinde tehdit edici deneyimler barındıran bir dizin olayları içermektedir. Yaşadığımız her an içinde yer alan her tür zorlayıcı yaşam olayları ruh sağlığımızı olumsuz yönden etkilemektedir (Çam ve Engin, 2014). Kriz, bir birey için yaşamında gerçekleşmesi ya da gerçekleşmemesi elde olmayan ve baş edilmesi gereken önemli bir güçluktur (Yıldırım, 2018). Kriz, patolojik bir durum olmamakla birlikte krize etkin bir şekilde yaklaşılmazsa patolojik durumlara hatta psikolojik sorunlara sebep olabilir (Sözer, 1992)

Bu çalışma kriz durumlarında birey ile aileye müdahale ve hemşirelik yaklaşımlarının sınırları kapsamında yer alan kavramların ele alınması amacıyla yazılmıştır. Bu çalışma konusu ile ilişki yayınlar incelenerek elde edilen verilere göre söz konusu kavram ve alt kavramlar belirlenmiştir.

Kriz

Krizi temel olarak açıklamak gerekirse, düzenli giden durumda meydana gelen bir kavramdır (Sözer, 1992). Türk Dil Kurumuna göre *‘Bir kimsenin yaşamında görülen ruhsal bunalım’*, psikiyatri sözlüğüne göre *‘psikolojik dengenin birden bire bozulması ile kişinin yaşamındaki değişiklik’* olarak tanımlanmaktadır. Şematik açıdan bakıldığında psikolojik anlam açısından çeşitli olduğu görülmektedir. Örnek verecek olursak; kriz (weiji) sözcüğü Çince de tehlike ve fırsat anlamlarını aynı anda barındırır, İngilizcede ise kriz (crisis) sözcüğü Yunanca (krinein) karar verme anlamını içermektedir. Kriz sözcüğünün Yunanca türevleri karar verme, yargı ve iyi ya da kötüye doğru değişimin olduğu dönüm noktası demektir (Selcik, 2017). Caplan’a göre kriz, bireyin önemli amaçlarının engellenmesiyle meydana gelmektedir. Birey alışlagelmiş yollarla krizle başa çıkamadığında stres yaşamakta ve denge sorunu meydana gelmektedir. Kriz, bir tehdit olmayıp bireyin buna verdiği duygusal tepkilerdir (Kahraman, 2009). Kriz, bireylerde duygu, düşünce ve davranış karmaşası oluşturmaktadır. Yaşamdaki ani değişiklikler, yeni durumlara adapte olma ve bu durumlara uyum sağlama bireyden bireye farklılık göstermektedir. Bazı kişiler problem çözme becerilerine sahipken bazıları kişiler bu becerilerden yoksundur (Erol ve Ersever, 2014). Sayıl (2008) krizi *‘bir olay ya da duruma bağlı olarak ortaya çıkan, bireyin başa çıkma becerilerini geçici olarak yetersiz kılan, yoğun bir belirsizliğin yaşandığı karmaşık bir süreçtir’*, şeklinde tanımlamıştır. Ayrıca, kriz halindeki birey psikiyatrik yönden hasta olmadığı için tanı konulacak bir hastalığı da bulunmamaktadır. Aslında birey zorlandığı bir yaşam olayı ile karşılaşmış ve bu olay karşısında çözüm üretememiş, kendi içinde sorununu çözme potansiyeli olmasına rağmen, herhangi bir nedenle bu potansiyeli harekete geçirememiş olan kişidir. Kriz öncesinde uyumlu, güzel ve dengeli bir yaşama sahipken, şundaki koşullarına bağlı

olarak geçici bir gerginlik yaşamaktadır (Yıldırım, 2018). Kriz döneminde anksiyete, gerginlik, suçluluk ya da öfke duyguları, ajitasyon ve zarar verici davranışlar görülebilir. Bunlar; intihar, saldırganlık oluşturabilecek davranışlar doğurabilir. Sonuç olarak bir dağılma meydana gelmektedir (Sayıl, 2008).

Dağılmak; birliğin ve beraberliğin bozulmasıdır (TDK, 2021). Kriz, bireyin dağılma yaşamasına sebep olabilir. Bu dağılma sadece bireyin kendisini etkilemez, ailesindeki ve çevresindeki bireyleri de etkilemektedir. Birey, aile ve toplum birbiriyle ilişki içindedir. Bu nedenle bireyi aileden aileyi de toplumdan ayırmak pek mümkün değildir. Bu durumda da bireyi etkileyen durumun aileyi ya da aileyi etkileyen durumların da bireyi etkilemektedir.

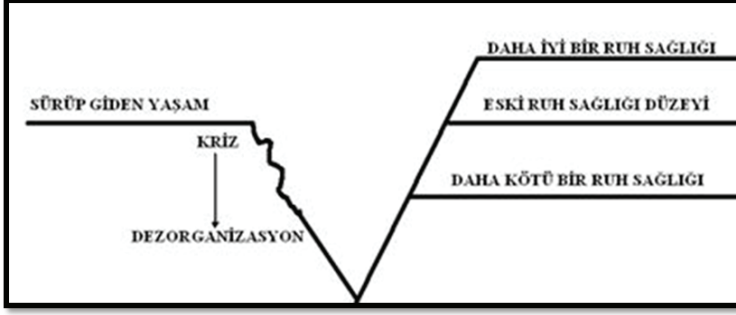
Aile

Aile, toplumumuzun en küçük birimidir. İnsan hayatında en hassas, nazik ve önemli sorumlulukların yerine getirildiği karmaşık ilişkiler yumağının ana mekanıdır (Doğan, 2013). Anayasamızın 41. maddesi “Aile toplumun temelidir” cümlesi yer almaktadır. Aile; sevginin, huzurun, birlik ve beraberliğin, sevginin öğrenildiği, toplumun özüdür.

Aile statik bir kurum yerine dinamik bir yapıdır. Canlı bir organizma gibi farklı durumlara farklı tepkiler veren, üretken zamanlar yaşadığı gibi zorlanabildiği anları da olan, sarsılabilen, krizler yaşayabilen dinamik bir oluşumdur. Aile içerisinde evlenme-boşanma, yeniden evlenme, iş bulma-iş kaybı, emeklilik, ölüm, doğum, madde ve alkol kullanımı, göç, yaşanan afetler gibi benzeri birçok faktör yaşanılabilir ve aile bunlardan etkilenebilir. Gelenekler, görenekler, örf ve adetler ve ailenin normları (beklenen ya da kabul gören davranış kalıpları) olaylarla nasıl başa çıkılabileceği hakkında referans olsa da medya, günümüzde sosyal çevre, moda ve teknoloji aracılığıyla değişim krizlerin sayısını da artırabilmektedir. Aile içinde çözilemeyen krizler ailenin yaşam koşullarını bozabilir. Krizin iyi yönetilememesi çatışmaya neden olabilir (Yaycı, 2017).

Kriz durumunda bireylerin, ailelerin, grupların ve hatta ulusların tepkilerini bir yol izler. Keskin, iniş çıkışlar gösteren bir yoldur. Sachs (1968) de geliştirdiği, ‘Kriz Reaksiyonu Diyagramı Şekil 1 de yer almaktadır. Diyagram da krizin önce dezorganizasyon dönemine neden olduğu fakat bireyin krizle ne şekilde başa çıktığına bağlı olarak bireyin önceki halinden daha etkili bir işlevsellik düzeyine kavuşabileceği görülmektedir.

Şekil 1. Kriz Reaksiyonu Diyagramı(Sayıl, 1992)



Kriz reaksiyonu diyagramında, krizden sonra dezorganizasyon/zihinsel dağılma yaşandığını görülmektedir. Tabi bu dönemde kişinin yaşadığı kriz ve bu krizle nasıl başa çıktığı da çok önemlidir. Kriz anında her birey farklı baş etme mekanizmaları kullanmaktadır. Bunun nedenine bakıldığında her birey ve her olay kişiler üzerinde farklı etki ve tepki mekanizmalarına sahiptir. Birey krizden tamamen yenilenmiş olarak da çıkabileceği gibi krizle başa çıkamayıp müdahale ve yaklaşım gerektiren durumlarla karşılaşabilir. Birey ya da aile krize neden olan sorunlardan kurtulmak için yardıma gereksinim duyabilir. Krizi fırsata çevirmek elbette mümkün olabilmektedir. Birey etkili baş etme yöntemleri ve yaklaşımlarla yeniden ve daha iyi yerden başlayabilir. Sonucun nasıl olacağı bireyin bu süreçte ne çeşit bir yardım alacağına da bağlıdır. İyi uygulanan krize müdahale yaklaşımları bireyi kriz öncesi işlevsellik düzeyine kavuşturmayı hatta olduğundan da iyiye çıkarmayı hedeflemektedir (Sayıl, 1992). Birçok kriz reaksiyonu sevilen birinin kaybı, ayrılık ya da boşanma süreçleri, iş kaybı, saldırıya uğrama, taciz, tecavüz, doğal afetler gibi bireyin yaşamında köklü değişikliklere sebep olan durumlardan sonra meydana gelir. Bu durumda kişi kendi kendine baş edemediği zaman kriz müdahalesine ihtiyaç duyar (Yıldırım, 2016). Krize neden olan durumları erken ve sağlıklı tespit etmek önemlidir, böylece birey krizi daha hızlı ve kolay çözümleyebilecektir.

Krize Neden Olan Durumlar

Kişilerin bireysel olarak başa çıkamadıkları olay ve durumlar krize sebep olmaktadır. Aslında krizler, hem tehlikeleri hem de olumlu sonuçları aynı anda barındıran dönüm noktalarıdır (Selcik, 2017). Caplan [1964] krizi, vurgulanan kişinin olağan başa çıkma mekanizmaları tarafından yönetilemeyen dış veya iç strese bir yanıt olarak tanımlamıştır. “Bir birey, önemli yaşam hedeflerinin önünde bir engelle karşılaştığında, alışılmış problem çözme tekniklerini kullanarak bunun şimdilik aşılmaz olduğunu anlar.” ve bir kriz meydana gelir. Caplan’a göre krizler, iç ve dış değişikliklerin bir sonucu gelişmektedir. İç değişiklikler hastalık veya yaşanan travma ardından meydana gelen değişikliklerdir. Dış değişiklikler

ise kişinin kaybı veya uyum sağlayamadığı değişikliklerdir (Akt: Sözer, 1992). Caplan krizi etkileyebilecek nedenleri; kişisel etmenler, sosyo-kültürel etmenler, aile ve krize katılan uzmanların etkisi şeklinde kategorize etmiştir. Bireye ait kişisel faktörler geçmişle ilişkili olabilir mi?, arkadaş, komşu ve kültür gibi sosyo kültürel etkenler ne kadar etkili? Aile, gelenekleri, yapısı çözüm odaklı mı yoksa engelleyici mi?, şeklinde sorularla yaklaşıp aslında krizin, krize yardımcı olan uzmanlara, krize maruz kalan kişilerin ruh sağlığını iyileştirmek ve tüm güçleriyle yardım etmeleri için bir şans sunduğunu belirtmiştir (Özden, 1992). Kriz teorisi, yaşam içerisinde krizlerin meydana gelmesini normal olduğunu söylemektedir. Kriz durumları ailede hastalıklar, iş kaybı gibi ani ya da okula başlama ya da yaşlanma gibi önceden tahmin edilemeyen durumları içinde barındırır. Bireyler kendi çabalarıyla krizle baş etmeye çalışır fakat başa çıkamadığında ya da daha önce çözölememiş krizler yeniden ortaya çıktığında sorunlarla karşılaşabilirler (Roberts, 2000).

Krizin üç temel unsuru bulunmaktadır; stresli bir durum, başa çıkma becerilerinde zorlanma ve müdahale zamanlamasıdır. Bu unsurların her biri krizi kendine özel/benzersiz kılmaktadır. Ancak krizin bazı genel özellikleri tanımlanabilse de, kriz kendi yolunda ilerler (Gentry, 1994; Kienhorst, 1995).

Stres Üreten Durumlar

Herkesin üzgün, hayal kırıklığına uğramış veya bitkin hissettiği zamanlar olabilmektedir. Bu tür duygular belirli yaşam olaylarıyla birleştirildiğinde, genellikle gerilime veya strese yol açar. Stres yaratabilecek ve buna bağlı olarak kriz durumuna katkıda bulunabilecek beş tür durum veya olay vardır:

- *Aile Durumları* - çocuk istismarı, eş istismarı, plansız gebelik, ebeveynin terk edilmesi, kronik hastalığa sahip bir aile üyesi ve sosyal destek eksikliği vb. stres ve kriz yaratabilecek aile durumlarına örnektir.
- *Ekonomik Durumlar* - iş kaybı, hane halkı para veya eşyalarının çalınması, yüksek tıbbi harcamalar, nafaka ödemeleri, kumar veya uyuşturucu bağımlılığı ve parasızlık vb.
- *Topluluk Durumları* - kavga, yetersiz barınma koşulları, eğitim yetersizliği vb.
- *Önemli Yaşam Olayları* - evlilik, çocuğun doğumu, iş veya emeklilik gibi benzeri durumları içerebilir. En mutlu an olarak görülen olaylar bile ailede krizi tetikleyebilir; okula kaydolan bir çocuk, bir ergenin davranışları, evden ayrılan yetişkin, menopoz başlangıcı veya sevilen birinin ölümü stresli bir yaşam olayına örnek olabilir.

- *Doğal Unsurlar* – sel, kasırga, yangın ve deprem gibi felaketler, hatta uzun süreli yüksek ısı ve nem veya kasvetli veya aşırı soğuk havalarda Stres yaratabilecek ve buna bağlı olarak kriz durumuna katkıda bulunabilecek olaylar olabilir (Gentry, 1994).

Kriz Modelleri

Çeşitli model ve yöntemlere bakılacak olursa, birinci model Caplan'ın *Denge modeli*'dir. Bu model, bireyin kendisi ile sosyal çevresi arasında etkileşimini oluşturan bir dengenin varlığından bahsetmektedir. İkinci model, Albert Ellis, Donald Meichenbaum ve Aron T. Beck tarafından geliştirilen *bilişsel model*'dir. Bu modele göre ise, kriz durumlarında bireyin bilgi işleme süreçlerinde ve de düşünce sisteminde aşırı genellemeler, ciddi bozulmalar ve çarpıtmalar olmaktadır. Böylece bireyin yaptığı yüklemeler, çıkarımlar, başına gelenleri muhakeme etme, değerlendirme ve yordama süreçlerinde de bozulmalar olduğu vurgulanır. Bu model hem gelişimsel ekolojik modeli, hem de bağlamsal ekolojik modeli kapsar. Bir diğer model ise travmatik bir olayı başlangıçta ele almak için Roberts tarafından tasarlanan *ACT model*'dir. Bu model, mevcut problemi, acil psikiyatrik, tıbbi gereksinimler ve travma tanılamayı içerecek biçimde değerlendirilir. Üç dinleme ve üç eylem adımını içeren Gilliland'ın *6-adım modeli* bir başka yararlı krize müdahale modelidir. Dinlemenin önemli elementleri olan dikkat, gözlem, anlama, yargılamama, empatiyle tepki verme, özgünlük, saygı, kabul ve bakımı içermektedir. Son olarak da *güçlendirme modeli*; Dass- Brailsford tarafından, modellerin entegrasyonu ve toplum psikolojisinin katkısıyla elde edildiği bildirilerek geliştirilmiştir Bu model müdahale öncesi, tanılama ve sonlandırma adımlarını içermektedir (Aydoğdu ve ark. 2012).

Son literatüre bakıldığında krize müdahale de birkaç model sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar, “denge” (equilibrium), “bilişsel” (cognitive) ve “psikososyal geçiş” modelleridir. Günümüzde krize müdahale yöntemi olarak modern, çok yönlü, etkin ve hızlı yöntem “*eklektik model*”dir. Eklektik model, her biri birbirinden farklı olan kriz durumu ve bireyler için, en uygun yöntemin seçilip kullanılması gerekliliğine dayanmaktadır. Krizin ve krize müdahalenin doğası gereği yapılması gerekenler; bireyin hızlı, doğru ve çok yönlü değerlendirilmesi, kişiye ve duruma uygun çözümlerin seçilmesi ve hızlı-kısa dönemli müdahale yaklaşımı ile uygulanmasıdır. Bu da eklektik model sayesinde mümkün olmaktadır (Akt: Kanel 2014). Psikososyal kriz müdahalesinde iyileştirme süreçleri bilişsel yönelim üzerine odaklanılarak modellenmiştir. Sık gözlemler ve sonraki süreç modellemesi, süreç araştırması ve süreç-sonuç ilişkilerini ortaya çıkarmak için yeni bir yaklaşım oluşturur. Kriz müdahalesi, ruh halini dengelemek, kaygıyı azaltmak ve kaynaklarını harekete geçirmek için hastaların giderek daha fazla dış bilişsel yönelime girmesine odaklanmalıdır (Tschacher ve Jacobshagen, 2002)

Ayrıca, ülkemizde de kriz değerlendirmesi duygusal, davranışsal ve zihinsel/bilişsel olarak üç temel boyutta, Krize Müdahale: Triyaj Değerlendirme Sistemi'nin (KMTDS) ile ele alınmaktadır Türkçe'ye çevirilmiş bu form, Krize Müdahale: Triyaj Değerlendirme Sistemi'nin (KMTDS) bir parçası olarak tasarlanmıştır ve kriz yaşayan bireyin, hızlı ve etkin değerlendirilmesini sağlamaktadır (Myer ve Alkan 2015).

Krize Müdahale

Her birey kriz yaşayabilir, bu normal bir durumdur. Fakat kriz yaşayan bireyin duygu, düşünce ve davranışlarında çapraşıklık meydana geldiği için sağlıklı düşünüp doğru karar veremez. Bu yüzden bu durumdaki kişiye sunulacak yaklaşım ve psikolojik destek önemlidir. Krize müdahale yaklaşımı ve psikolojik destek geç kaldığında ise kriz psikopatolojiye dönüşmektedir (Erol ve Ersever, 2014). Krize müdahale yaklaşımının asıl amacı bireyin mevcut başa çıkma yollarını geliştirmek ya da bireyin başa çıkma ve problem çözme stratejilerini daha iyi hale getirerek bireyin somut adımlar atabilmesine olanak tanımak ve en kısa surede kriz öncesi fonksiyonelliğine dönmesini sağlamaktır (Selcik, 2017; Aktaş, 2003). Krizi çözme becerisi hem kriz öncesi durumu tahmin edebilme hem de problemlerin çözümü için uygun zamanda harekete geçebilme politikasını içeren bir yaklaşımdır. Krizi çözme yaklaşımının etkin şekilde kullanılabilmesi için öncelikle krizin sinyallerini alacak planlar geliştirilmeli ve erken uyarı sistemleri oluşturulmalıdır. Krizin meydana geldiği anda ise, kriz durumu doğru olarak algılanmalı ve teşhis edilmelidir. Kriz gerçekçi bir şekilde ve soğukkanlılıkla karşılanmalıdır. Krizin gelişim süreci, tıpkı hastalıkların gelişim süreci gibidir. Kriz de tüm şiddeti ile ortaya çıkmadan önce çeşitli işaretler vermektedir. Krizin gönderdiği erken uyarı işaretlerinin belirlenmesi, krizin ortaya çıkışının engellenmesini o oranda kolaylaştırmaktadır (Gül, 2010).

Kriz müdahalesi, psikolojik olarak bunaltıcı stres durumlarında bireylere, ailelere ve gruplara yardımcı olmak için temel bir tedavi yaklaşımıdır ve kriz teorisi ile bağlantılıdır. Kişi kendi baş etme ve problem çözme becerileriyle aşamadığı zaman kriz müdahalesine ihtiyaç duymaktadır (Kienhorst, 1995; Yıldırım, 2016). Parad ve Parad'in [1990] işaret ettiği gibi, krize müdahale bir süreçtir:

- Acil duygusal ve çevresel ilk yardımla stresli olayı hafifletmek.
- Kriz döneminde acil terapötik açıklama ve rehberlik yoluyla kişiyi başa çıkma ve bütünleştirici mücadelelerinde güçlendirmek (Akt: Kienhorst, 1995)

Krize müdahale, çeşitli amaç ve uygulama alanları olan özel kısa dönemli terapi biçimidir. Kriz yaşayan bireyin, hızlı ve etkili bir krize müdahale yaklaşımı gerektirmektedir. Bu da kriz yaşayan bireyin,

kriz öncesi fonksiyonlarına geri döndürülmesini, durumunun daha kötüye gitmesini ve kendisine ve başkalarına zarar verici davranışlar sergilemesine engel olmayı içermektedir. Bireysel kriz yaşayan bireyin hızlı, etkin ve çok yönlü bir biçimde psikolojik olarak değerlendirilmesi, hızlı ve doğru yaklaşım için ön koşuldur (Myer ve Alkan 2015). Odak noktası, bireyin kendi kaynaklarını ve başa çıkma seçeneklerini aktive ederek etkilenen kısımların akut rahatlamasıdır (Hausmann ve Bogyi, 2011). Krize müdahale süreci profesyonel mesleki bir uygulama gerektirmektedir. Krizin sebeplerine göre durumsal ya da gelişimsel kriz dönemleri olarak adlandırılan ve bu dönemlerde uygulanan müdahale krizin meydana geldiği ilk 24 saat içinde müdahale edilmesi gereken bir durum olabileceği gibi bazen de 10-12 haftalık bir müdahale yaklaşımını planlamayı gerektirebilmektedir. Kriz anında uygulanacak müdahaleler, bireylerden topluma kadar uzanabilen geniş bir perspektifte yürütülür. Kriz durumunun aktif döneminde birey bir dönüm noktası yaşamaktadır. Genellikle bireyin durumu 4-6 hafta içinde iyiye ya da kötüye gider. Krize Müdahale’de temel ilke olabildiğince hızlı müdahale ederek kısa zaman içinde sonuca ulaşabilmektir. Tedavi ortalama 8 seansı kapsayan bir süreç içinde gerçekleştirilir ve eldeki tüm tedavi tekniklerinden yararlanılır. Kriz durumundaki bireyin aile ve bireysel koşulları oldukça önemlidir. Hastane koşullarındaki kriz müdahaleleri bir gün içerisinde hatta tek seanslık bile olabilir (Berkun ve ark. 1993, Aktaş 2003, Sayıl 1992; Yıldırım, 2016). Klinik kriz müdahalesinde krizi çözmeye değil, akut aşamada psikososyal bakımı sağlamaya odaklanmaktadır (Graff ve ark. 2017).

Müdahale “*şimdi ve burada*” ya odaklanmaktadır. Temel nokta, duygusal boşalım için desteği ve sorun çözme becerilerinin geliştirilmesini içerir. Kişiyi yeni çözümler üretmeye olanak sağlayabilir ve yönlendirebilir veya sorun, daha önce göz ardı edilmiş çözümlerin yeniden gündeme getirilebileceği şekilde en başından tanımlanabilir. Tedavinin sonlandırılmasında; kullanılacak çözüm yolları ve gelecekte olabilecek benzer durumlarda bunların kullanılabilme durumları tartışılır. Bu tedavi sonlandırılırken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da hastanın gelecekte ihtiyaç duyabileceği her zaman ulaşabileceği ve ekibin yardıma hazır olduğu mesajı verilmelidir (Özden, 1992).

Bir kriz durumunda, bireyler ve ailelere müdahaleye oldukça açıktır. Aslında, aileler; kriz döneminde problem çözme konusunda verimsiz yaklaşımlarını değiştirmeye en hazır oldukları zamandadırlar. Krizin yarattığı kaygı, geçmişteki başa çıkma ve problem çözme stratejilerinin işe yaramadığı gerçeğiyle birlikte, yeni stratejiler öğrenmek için motivasyonu teşvik etmektedir. Bu kritik değişime bu dönemde yardım mevcut değilse, birey ve aile tamamen hareketsiz hale gelebilir veya yıkıcı/uyumsuz davranışlara başvurabilir. Bu nedenle, kriz durumlarının hızlı ve sağlıklı bir

şekilde tanımlanmaları önemlidir. Kriz durumunu belirlerken, ona katkıda bulunan unsurları dikkate almak önemlidir: Birey ve aile için en çok stres yaratan, hangi özel durumlar veya olaylar? Başa çıkmada ne gibi zorluklar var? Müdahale hangi zamanda gerçekleşiyor? gibi benzer sorular sorularak kriz durumu net bir şekilde belirlenmelidir. Krizi olağan durumlardan ayıran en önemli faktör acil müdahale gerektirmesidir. Bu nedenle kriz, değişime hızlı uyum sağlamayı gerektirir diyebiliriz (Gül, 2010).

Krizin evresi önemlidir ve dikkate alınmalıdır. Yüzeyde tuhaf görünen duygu ve davranışlar aslında kriz evresinin karakteristiği olabilir. Kriz aşamasının doğru yorumu, uygun müdahale için esastır. Örneğin, krizleri kronik veya çoklu hastalığa sahip bireyler, altta yatan sorunları daha fazla ele alabilecek takip klinisyenlerine sevk edilebilir. Kriz durumunda insanların tipik olarak yaşadıkları duyguların farkında olmak önemlidir. Bir krizin kişinin duyguları ve psikolojik işlevi üzerinde yıkıcı bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, bu etki yorumlandığında ve doğru şekilde ele alındığında genellikle kısa ömürlüdür. Ayrıca tüm kriz müdahale programları çocuklar için güvenliği vurgulamaktadır (Gentry, 1994). Bir kriz durumunda insanların tipik olarak yaşadıkları duyguların farkında olmak önemlidir. Krize müdahalenin gerek terapötik gerek ise koruyucu ruh sağlığı hizmetinde önemli bir yeri vardır (Palabıyıkoglu ve ark. 1995).

Krize Müdahalede Hemşireler

Hemşireler, hastaların bakımını üstlenmenin yanında aile üyeleri ile hastane çalışanı arasındaki iletişimi sağlayan krize müdahale alanının önemli bir halkasıdır. Hemşire, durumun insanlığına odaklanmayı sürdürme, halkı eğitme, farkındalığı artırma, konuşmayı değiştirme ve zor zamanlarda bakım ve şefkatli bir yerden konuşma yeteneğine sahiptir. Hemşirelik mesleği kişilere bakım vermeye odaklanan ve sürekli gelişim-değişim içinde olan bir meslektir. Hemşireliğin amacı bakımı veren ile bakımı alan arasında bir etkileşim oluşturup bireylerin sağlığını korumak, hastalıkları önlemek ve fonksiyonlarının en iyi düzeye gelmelerine yardımcı olmaktır. Bir krizi başarılı bir şekilde yönetmek için, birlikte çalışma yeteneği şarttır. Bu yetenekte hemşirelerde fazlasıyla mevcuttur. İşbirliği; güven, saygı, deneyim ve şeffaflık üzerine kuruludur. Bunların hepsi hemşire profesyonelleri için doğal olan değerler ve özelliklerdir. Bütünsel eğitimleri, profesyonel rolleri ve pratikleri sayesinde hemşireler doğal işbirlikçilerdir. Hemşire liderleri, bireyin ve ekibin bütünlüğünün sınırlarını kapsayan değer verme becerisine sahiptir. Bu beceriler hemşirelerin geleneksel hatlarda çalışmasını ve çok matrisli organizasyonlarda başarı bulmalarını sağlar. Ayrıca hemşire, bireyin ve ekibin bütünlüğünün sınırlarını kapsayan değer verme becerisine sahiptir. Bu beceriler hemşirelerin geleneksel hatlarda çalışmasını ve çok yönlü organizasyonlarda başarılı olmasını sağlamaktadır. Hemşirelik

disiplini, temel bilgi ve ilgi alanları olarak pratik ve özgürleştirici çözümleri üstlenebilir. Hemşirelerin bireye/hastaya fiziksel temas ve empatik iletişim yoluyla temel bakım sağlamaları, hastalık sürecini derinlemesine anlama fırsatı verir. Tüm bunlar hemşireler için doğal olan değerler ve özelliklerdir (Gül, 2010; Edmonson ve ark. 2016; Granero-Molina ve ark. 2018).

Roberts (2000), ön kriz çalışanları, klinik psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, psikiyatri ruh sağlığı hemşireleri, danışmanlar, ve deneyimli kişilere etkili müdahale etmek için en son adımları ve yöntemleri bilmesi gereken lisansüstü öğrenciler için uygun hale getiren birleştirici bir kriz müdahalesi modeli uygulayabileceğini belirtmiştir. Krize müdahale yaklaşımında sosyal hizmet uzmanı, psikiyatri hemşiresi, psikiyatrlar, psikologlar ve acil servis personelleri iş birliği içinde çalışarak yaklaşımın gelişmesine, yeni vizyon kazanmasına ve klinik görüşler sunmasına büyük katkı sağlamaktadır (Selcik,2017). Hemşireler çalıştıkları alanlarda birçok farklı kriz durumlarıyla karşılaşmaktadırlar. Teşhis konulan bir hastalık ya da hastaneye yatış yaptırmak, hasta ve ailesi için bir kriz nedeni olabilir. Özellikle kadın hastalıkları ve doğum birimleri, acil servisler, pediatri, geriatri gibi bazı özel alanlar ‘krize aday’ hasta ve yakınları ile doludur. Acil durumlar, hastaneler, özellikle acil servisler ve yoğun bakım üniteleri sağlık çalışanlarının günlük yaşamının bir parçasıdır, tabi etkilenen hastalar ve hasta yakınları da buna dahildir. Örneğin; B.’nin yakın akrabasının kaybı, ciddi fiziksel yaralanma veya şiddet yaşanması gibi vb. durumlara neden olabilir. Bu durumda bireysel baş etme stratejilerine bağlı olarak, akut stres durumunun algılanması ve ele alınması büyük ölçüde farklılık gösterecektir. Etkilenenlerin algılanması, durumun öznel önemi ile mevcut baş etme stratejileri arasında önemli bir dengesizlik geliştirirse, bu aşırı güçsüzlük ve çaresizlik durumunun neden olduğu (travmatik) bir krize yol açabilir (Kaçmaz ve Çetinkaya, 1998; Berger ve Riecher-Rössler,2004; Lasogga ve Gasch, 2011).

Hemşirelerin Kriz Yönetimindeki Rolü

Hemşireler krize müdahale ederken birden fazla farklı roller üstlenmektedirler. Kriz sırasında bilinmeyen roller üstlenmek duygusal stresin olası nedenidir. Örneğin, bir ortopedi hemşiresi kendini vaka yöneticisi rolünde bulunabilir. Ameliyathane hemşiresi, psikolojik ilk yardım sağlamakla görevlendirilebilir. Olağanüstü durumlar öncesinde bu beklenmedik görevler için eğitim zorunludur. Çeşitli krizlere kişisel hazırlık, farklı tepki türlerini öğrenmekle başlar. Örneğin; bir fırtına sırasındaki tıbbi ihtiyaçlar, bir terörist saldırısının ardından tıbbi ihtiyaçlardan çok farklı olacaktır.

Hemşirelerin kendi güçlü yönlerini bilmesi, her hemşireyi ruhsal olarak hazırlayıp kendi güvenlerini oluşturarak onlara yardımcı olacaktır. Krizden sonra, bir felaket sırasında, hemşire krize yoğunlaştıkça önemli duygusal

stres belirtileri göstermeyebilir. Fakat bu onların deneyimlerinden etkilenmedikleri anlamına gelmez (Livornese ve Vedder, 2017). Kang ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları bir çalışma da, yeni koronavirüs hastalığı salgınının (COVID-19), yerel tıp ve hemşirelik personelinin ruh sağlıklarının etkilenmesi beklendiğini belirtiyor. Wang ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları çalışmalarında ise COVID-19'lu hastaların bakımında kullanılan etkili acil durum yönetim stratejilerinden birisinin hemşirelik işgücünün uygun şekilde tahsis edilmesi olduğunu belirtmişlerdir. Yan ve arkadaşları (2015) Çin'de deprem felaketlerine gönderilen hemşirelerin duygusal ve psikolojik streslerinin önemli olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca olaydan sonra yapılan görüşmeler de, hiçbir hemşirenin afet hemşireliği konusunda eğitim almadığı saptanmıştır. Edmonson ve ark. (2016) yaptıkları çalışma da, krizde öncelikli odak alanının iletişim olduğunu vurgulamışlardır. Kendinden emin, durdurulamaz bir duruş sergilemekle erken ve açık bir şekilde iletişim kurmak, ekip üyelerinin afetler/kriz durumu sırasında dengesiz duygularla tepki vermesini kolaylaştıracaktır.

Hemşireler zor bireylerle veya çatışmalarla karşılaştıklarında kaçınma ve uyum sağlama davranışlarıyla karşılık vermişlerdir (Pines ve ark. 2014). Kriz yönetimiyle ilgili önceki çalışmalar, öncelikle hastanelerin klinik ve ekonomik sonuçlarını vurgulamış ve hastanelerin ve hemşirelik yöneticilerinin bakış açılarını göstermeye odaklanmıştır (Tzeng, 2005). Örneğin, Damsa ve ark. (2005) İsviçre'deki Lüksemburg Hastane Merkezine psikiyatrik acil başvurulara yönelik bir kriz müdahale programı başlattıktan sonra, acil psikiyatri hizmetlerinde hastaneye yatıştan ayakta psikoterapötik tedaviye geçiş olduğunu bulmuşlardır. Fusco, Saitto, Arca ve Perucci (2006) İtalya, Roma'daki farklı hastane servislerinin grip salgınlarına nasıl tepki verdiğini değerlendirmişlerdir ve hastane de servislerin, mevcut yatakların kötü yönetimi nedeniyle zayıf ve tek başına tepki verdiğini bulmuşlardır.

En ön safta yer alan hemşireler, yöneticilerden ziyade, hemşirelik bakım planlarına ilişkin hastalar/aileler ve hemşireler arasındaki tıbbi anlaşmazlıklara genellikle doğrudan dahil olanlardır (örneğin, hemşirelikle ilgili tıbbi anlaşmazlıkları içeren cezai hukuk davaları). Bir çatışma ortaya çıktığında, kapsamlı bir kriz yönetimi sistemi, bir felaketin etkilerini en aza indirmek veya kontrol etmek için bir strateji görevi görebilir. Bu tür çatışmalarla başa çıkmak aşırı derecede stresli olabilir ve doğrudan buna dahil olan hemşireler veya idareciler stresli ve kafası karışmış hissedebilirler (Tzeng, 2004). Tayvan'da, Tzeng (2005) hemşirelik yönetici katılımcılarının % 87,8'inin hemşirelerin kötü tutumlarını içeren hemşire-hasta ilişkisindeki sorunların hemşirelik uygulamasına ilişkin uyuşmazlıkların en yaygın nedeni olduğunu bulmuşlardır. Hasta güvenliğiyle ilgili olayların nedenleri arasında kötü hemşirelik becerileri (% 53.1), yanlış ilaç uygulaması (% 71.4), kan infüzyonunda hatalar (% 55.1), hastaların koşullarındaki değişikliklerle zamanında başa çıkamama

(% 75.5) , tıbbi prosedürlerdeki hatalar (% 51.0) ve hasta düşmesi veya beklenmedik olay vakaları (% 75.5) şeklinde birden fazla nedenin mümkün olduğunu saptamışlardır.

Kriz Yönetiminde Hemşirelik Hizmetleri

Hastane de ya da çalışılan sağlık kurumlarında kriz durumları ve çeşitlerinin tanımlanması ve kriz planlarının belirlenmesi bu sektörde özellikle hemşirelik/ebelik meslekleri için önemlidir. Hemşirelik hizmetleri yönetimi, karşılaşılan kriz durumlarında istenen verimliliğinin elde edilebilmesi için kriz öncesi mevcut sorunların ortaya çıkarılması ve kriz durumlarının çözülmesinde kriz yönetim stratejileri geliştirmelidir (Koç, 2012; Kahraman, 2009). Hemşireler hem kurumda hem de çalışma hayatlarında meydana gelen krizlerle de baş etmek zorundadırlar. Bu yüzden kriz durumlarıyla başa çıkma da hemşirelik hizmetleri yönetiminin önemli bir rolü vardır. Hemşirelik hizmetleri yönetimi, hedeflere ulaşmak için gerekli faaliyetleri yerine getirmeli, sorun ve gereksinimleri belirlemeli, planlanan değişikliklerin uygulanmasını sağlamalı, sağlık bakım çalışanları arasındaki uyumu ve iletişimi sağlamalı ve olumlu tavırları teşvik etmelidir. Kriz yönetimini destekleyen bir yönetim felsefesi oluşturmalı ve çalışanları bu felsefeye dair bilgilendirmelidir. Krizin çözülebilmesi için soruların zamanında cevaplanmasını sağlayacak yönetim ekibi ve planı oluşturmalıdır. Bu doğrultu da bir kriz rehberi hazırlamalı ve etkili bir kriz iletişimi sağlamalıdır. Değişimleri sürekli takip edilmelidir. Bu değişimler doğrultusunda da bilgilendirme programları oluşturulmalıdır. Eski kriz türlerinin takibi yapılarak gerekli önlemler alınmalı, yaşanan olumsuzluklarla ilgili çalışanlar motive edilmelidir. Tayvanlı kıdemli hemşirelik yöneticileri arasında hemşirelerin hastanelerdeki, huzurevlerindeki ve diğer tıbbi kurumlardaki tıbbi anlaşmazlıklar ile ilgili kriz yönetimi politikaları ve faaliyetlerine ilişkin anlayışlarını artırmaları gerektiğini belirttiler. Hemşirelik mesleğinde ve kriz yönetimi uygulamalarında ortaya çıkabilecek tıbbi anlaşmazlıkların nedenlerini yeni hemşirelere ve öğrenci hemşirelere öğretmek giderek daha önemli hale gelmektedir. Böylece, klinik hemşireler, mevcut hasta bakımı veya hemşire-hasta ilişkisi ile ilgili ortaya çıkan sorunlarla daha iyi başa çıkabileceklerdir (Kahraman, 2009; Tzeng ve Yin, 2008).

Sağlık bakım hizmetleri alanı yoğun ve stresli bir kesime hizmet vermesi ve ayrıca personelin birden fazla stres faktörleriyle karşılaşması diğer mesleklerle göre daha fazla iş stresinin yaşanmasına olanak tanımaktadır. Hemşirelerin stres altında çalışması ve çalışma saatlerinde ki memnuniyetsizlik iş kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Meslektaşlarıyla ve yönetim ile olan anlaşmazlıklar, ayrımcılık, fazla iş yükü ve tedaviyle ilgili belirsizlikler, hasta ve ölüm olgusu ile başa çıkma, hasta ve hasta yakınları ile yaşanan çatışmalar hemşirelerin iş ortamındaki stres kaynaklarıdır (Kahraman, 2009).

Hemşirelik uygulamaları ile ilgili kriz yönetimi güçlendirirken en önemlisi, tıbbi bir anlaşmazlık nedeniyle ortaya çıkan krizi ya da kriz çözüldükten sonra kurum, krizleri analiz etmeli ve sınıflandırmalıdır. İlgili krizlerin önlenmesi ve ele alınması için kurumun kriz yönetimi el kitabı ve/veya ilgili standart prosedürlerini gözden geçirmeli, revize etmeli veya geliştirmelidir. Hemşirelik programlarındaki öğrenciler ve şu anda çalışan hemşireler, hemşirelik uygulamaları ile ilgili anlaşmazlıkları nasıl yöneteceklerini de öğrenmelidirler. Böylece erken çözüm elde edilebilir ve krizler daha ortaya çıkmadan önlenabilir. Bu türden bir hazırlık, hemşirelik bakım kalitesindeki gelişimi teşvik etmek, hasta güvenliği korumak ve hemşirelerin git gide daha çekişmeli hale gelen sağlık hizmetleri ortamında başa çıkmalarına ve hayatta kalmalarına yardımcı olmak için gereklidir (Tzeng ve Yin, 2008).

Sonuç olarak; krizi başa çıkamayacağımızı sandığımız durumun bir ürünü şeklinde değerlendirilebiliriz. Bir kriz, kişiyi tamamen dengesizleştirebilir ve hayatının çoğu alanını etkileyebilir, ancak aynı zamanda kısmi olabilir ve belirli alanlarla sınırlı kalabilir. Kriz, patolojik bir süreç olmayıp aksine birey bu zorlanti durumlarından güçlenerek çıkabilmektedir. Krize yaklaşım konusunda önemli olan krize sebep olan durum ile baş etme stilleridir. Krize müdahale de zaman oldukça önemli olup krizin önlenmesinde birincil koruma kapsamında krizin ortaya çıkmasına neden olan olayları saptamaktır. Eğer krizin nedeni saptanabilirse başa çıkma yöntemleri de daha etkin kullanılabilir ve kısa sürede kişiye/aileye yardım edilebilir. Etkili bir kriz yönetimi kriz sürecini bir bütün olarak ele almak ile mümkündür. Günümüzde sıkça gözlenebilen alkol ve madde sorunu, cinsel istismar ve başka saldırganlıklar, kayıplar ve yas, bedensel ve ruhsal hastalıklar, çocuk ve eşlerin kötüye kullanımı, aile içi şiddet, göç, intiharlar, felaketler vb. krize neden olan ve müdahale gerektiren durumlar olarak sayılabilir. Krize müdahalede sağlık çalışanlarının bireye/hastaya 24 saat bakım uygulayan bir meslek dalı olarak hemşirelerin bu alandaki yeri inkar edilemez. Hemşirelik hizmetleri yönetimi de yaşanan kriz durumlarında kriz öncesi sorunların ortaya çıkarılması ve krizin çözümlenmesinde kriz yönetim stratejileri geliştirmelidir. Kriz durumunda önemli olan uygun ve yerinde müdahaleler sunarak bireyin bu süreci sağlıklı atlatalmalarına yardımcı olabilmektir. Sonuç olarak kriz önlenmesi/müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Geleneksel vaka çalışmasının aksine, krize müdahale süresi kısadır, öncelikle “şimdi ve burada” odaklı olmalıdır. Zamanında ve etkili yapılan müdahale bireyi sadece eski sağlıklı sürecine getirmekle kalmaz, olduğundan daha iyi bir işlevselliğe de erişirebilmektedir.

KAYNAKÇA

- Aktaş, AM. (2003). Kriz durumlarında sosyal hizmet müdahalesi. *Kriz Dergisi*, 11(3), 37-44.
- Aydoğdu, A., Yıldırım KN., Özkan, M., Özkan, S. (2012). Gelişimsel ve durumsal krize müdahale: Olgu sunumu. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 3(2):92-97.
- Berger, P., Riecher-Rössler, A. (2004). *Definition von krise und krisenassessment*. Hogrefe, Göttingen.
- Berksun OE, Oral A, Ergin GN, Azizoğlu S (1993) Krize müdahale ve yas: Olgu sunumu. *Kriz Dergisi*, 1(2).
- Caplan, G. Principles of preventive psychiatry. New York: Basic Books 1964
- Çam, O. ve Engin E. (2014). *Ruh sağlığı ve hastalığı hemşireliği bakım sanatı*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Damsa, C., Hummel, C., Sar, V., Di Clemente, T., Maris, S., Lazignac, C. *Massarczyk, O., Pull C*. Economic impact of crisis intervention in emergency psychiatry: A naturalistic study *European Psychiatry*, 20 (8) (2005), pp. 562-566
- Doğan, C. (2013). Aile Yönetim Sanatı. İstanbul: Çalış ofset.
- Edmonson, C., Sumagaysay, D., Cueman, M., Chappell, S. (2016). The nurse leader role in crisis management. *Journal of Nursing Administration*, 46(9): 417-419.
- Fusco, D., Saitto, C., Arca, M., Perucci, CA. Influenza outbreaks and hospital bed occupancy in Rome (Italy): Current management does not accommodate for seasonal variations in demand *Health Services Management Research*, 19 (1) (2006), pp. 36-43
- Graff, I., Schutte, N., Seinsch, P., Glien, P., Probstl, A., Kaschull, K. (2017). Etablierung einer klinischen krisenintervention. *Journal Citation Reports*, 20(4): 345-351.
- Gentry. CE. (1994). *Crisis intervention in child abuse and neglect* (ss. 1-17). Washington, DC 20013.
- Gül, A. (2010). İstanbul ilinde üç farklı statüdeki hastanede çalışan hemşirelerin kriz ile karşılaşma durumları, kriz yönetimine bakışı ve kişilik özellikleri, Yüksek lisans tezi, Haliç üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2010.
- Hausmann, C., Bogyi. G. (2011). *Krisenintervention im Krankenhaus*. Springer, Berlin
- Kanel, K. (2014). A guide to crisis intervention. Belmont, CA: Brooks/Cole.
- Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, et al. (2020) Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun*, 87: 11-17.

- Kienhorst, IC. (1995). Crisis intervention and a suicidal crisis in adolescents. *Crisis*, 16(4), 154–156, 183. doi:10.1027/0227-5910.16.4.154
- Lasogga, F., Gasch, B. (2011). *Notfallpsychologie*. Springer, Berlin
- Livornese, K., Vedder, J. (2017). The emotional well-being of nurses and nurse leaders in crisis. *Nursing Administration Quarterly*, 41(2):144-150.
- Erol, M., Ersever, OG. (2014). Göç krizi ve göç krizine müdahale. *Kara Harp Okulu Bilim Dergisi*, 24(1), 47-68.
- Myer Rick A., Alkan N. (2015). Krize Müdahale Triyaj Değerlendirme Sistemi. *Kriz Dergisi*, 20(1-2-3): 43-53.
- Özden, A. (çev.) (1992). Krize müdahalenin psikiyatrideki yeri. *Kriz Dergisi*, 1(3):158-165.
- Palabıyıkoglu R, Berksun O, Güney S, Yazar H, Duran A (1995) Krize müdahale merkezine başvuranların değerlendirilmesi: Demografik özellikler, sorun alanları, yaklaşım. *Kriz Dergisi*, 3(1-2): 118-123.
- Pines, EW, Rauschhuber, ML, Cook, JD, Norgan, GH, Canchola, L., Richardson, C. ve Jones, ME. (2014). Increasing resilience, empowerment and conflict management among baccalaureate students: Results of a pilot study. *Nurse Educator*, 39: 85-90.
- Roberts, AR. (2000). *An overview of crisis theory and crisis intervention*. In A. R. Roberts, *Crisis intervention handbook: Assessment, treatment, and research*. Oxford University Press.
- Sayıl, I., Berksun, OE, Palabıyıkoglu, R., Özgüven, DH., Soykan, Ç., Haran, S. (2000). *Kriz ve krize müdahale*. Ankara: Kriz Merkezi Yayınları.
- Sayıl, I. (2008). *Krize müdahale ve intiharı önleme*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Sayıl, I. (1992). Olağanüstü koşullarda krize müdahalenin yeri ve önemi. *Kriz Dergisi*, 1(1):4-7.
- Selcik, O. (2017). Yılmazlık terapisi: krize müdahale modeli bağlamında olgu sunumları ile bir terapötik yaklaşım. *Journal of International Social Research*, 10(52).
- Sözer, Y. (1992). Psikiyatride kriz kavramı ve krize müdahale. *Kriz Dergisi*, 1(1): 8-12.
- Tschacher, W., Lacobshagen, N. (2002). Analysis of crisis intervention processes. *Crisis*, 23(2):59-67.
- Tzeng, HM. (2004). Analyses of criminal judgments as related to nursing services in the cases of the supreme court in Taiwan, Hu Li Za Zhi, 51:(4):70-81 (in Mandarin)

- Tzeng, H.M. (2005). Nursing practice-related dispute and crisis management: Do we have enough interventions to prevent nursing-related medical dispute in Taiwanese hospitals? *Nursing Economics*, 23(5):239-247.
- Tzeng, HM., Yin, CY. (2008). Crisis management systems: staff nurses demand more support from their supervisors. *Applied Nursing Research*, 21(3), 131–138.
- Türk Dil Kurumu. Erişim: <http://www.tdk.gov.tr>. Erişim tarihi: Aralık 2017
- Wang H, Feng J, Shao L, Wei J, Wang X, Xu X, et al. (2020). Contingency management strategies of the nursing department in centralized rescue of patients with coronavirus disease 2019. *Int J Nurs Sci*. 7(2):139- 142.
- Yan L, Turale S, Stone T., Petrini, M. (2015). A grounded theory study of “turning into a strong nurse”: Earthquake experiences and perspectives on disaster nursing education. *Nurse Education Today*, 35(9):43-49.
- Yaycı, L. (2017). *Ailede kriz yönetimi*. Ankara: Pegem Akademi.
- Yıldırım, Ş. (2018). Sosyal hizmette krize müdahale yaklaşımının kullanımı krize müdahale. *CBU-SBED*, 3(4): 481-486.

Bölüm 42

İMMATÜR GENÇ DAİMİ DİŞLERDE PULPAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ahter ŞANAL ÇIKMAN¹

Ayça KURT²

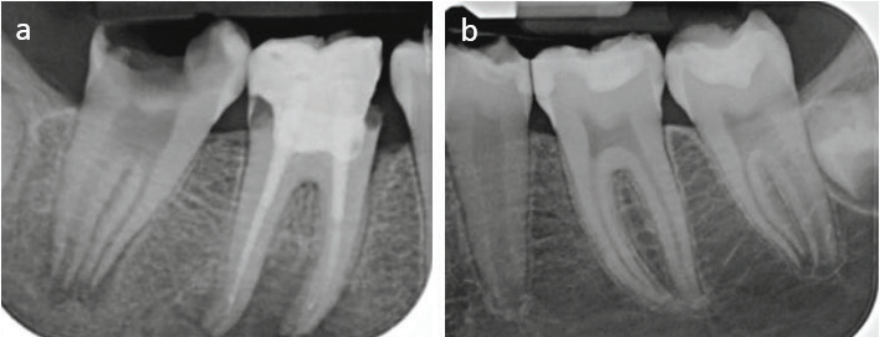
1 Dr. Öğr. Üyesi , Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti AD
ahter.sanalcikman@erdogan.edu.tr

2 Dr. Öğr. Üyesi , Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti AD
ayca.kurt@erdogan.edu.tr

Genç daimi dişlerin pulpaları travmatik yaralanmalar, diş çürükleri ve restoratif işlemler nedeniyle hasar görebilir. Pulpanın kök gelişimi tamamlanmadan kaybı durumunda bu dişler riskli bir kuron-kök oranı, ince dentin duvarları ve geniş ve apikale doğru açılan kök kanalları nedeniyle kırılgan ve tedavisi zor bir hal alır. Bu yüzden, bu dişlerde en azından diş gelişimi tamamlanana kadar pulpa canlılığını korumak ilk hedef olmalıdır. Günümüzde, pulpal inflamasyonun geri dönüşümsüz bir hasar oluşturmaktan durdurulması ve pulpanın canlılığını ve fonksiyonunu devam ettirmesini sağlamak için öncelikli olarak vital pulpa tedavileri uygulanmaktadır. Tüm çabaya rağmen pulpa vitalitesinin korunamadığı immatür daimi dişlerde ise kök kanal tedavisi uygulamasını kolaylaştırmak amacıyla apikalde fizyolojik veya yapay bir bariyer oluşturmaya yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Bununla birlikte, son dönemde popülerlik kazanan rejeneratif endodontik prosedürler nekrotik immatür daimi dişlerin kök gelişimini devam ettirebilmesine olanak sağlayan önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir.

1. İmmatür Daimi Dişlerde Muayene ve Teşhis

İmmatür daimi dişlerde tedavi planlaması için pulpa dokusunun sağlık durumunun doğru teşhis edilmesi önemlidir. Bu dişlerde radyografik değerlendirme sırasında dikkatli olunması gerekir. Çünkü pulpası sağlıklı immatür dişlerin radyografında genellikle kök ucunu çevreleyen radyolüsent bir alan gözlenir. Bunu nekrotik pulpa kaynaklı bir periapikal patolojiden ayırmak zordur (Fuks & Nuni, 2019). Bu nedenle tedavi planlamasını sadece tek bir radyografa göre yapmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda kontralateral sağlıklı diştten de radyograf alınarak iki dişin kök gelişim derecesi ve kanaldaki dentin aposizyonu karşılaştırılabilir (Resim 1). Ayrıca, radyografik bulguların mutlaka hasta anamnezinden elde edilen subjektif veriler ve klinik testler sonucunda elde edilen objektif bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekir.



Resim1. İmmatür dişlerde radyografik değerlendirme; (a) derin çürüklü 47 numaralı dişte periapikal patolojinin radyografik görüntüsü, (b) sağlıklı 37 numaralı dişte normal apikal papillanın radyografik görüntüsü

İmmatür daimi dişlerde pulpa duyarlılığını değerlendirmek için uygulanan termal testler ve elektrikli pulpa testinin güvenilirliği kısıtlıdır ve pulpal enflamasyonun derecesini yansıtmaz (Fuss, Trowbridge, Bender, Rickoff, & Sorin, 1986). Yapılan çalışmalar immatür daimi dişlerde pulpal inervasyon tamamlanmamış olduğu için elektrikli pulpa testinin diş vitalitesini belirlemede etkin bir yöntem olmadığı sonucuna varmıştır. Bu dişlerde pulpal durumu değerlendirmek için soğuk testinin daha güvenilir bir yöntem olduğu ve karbondioksit karının buz çubuğu ve etil kloride nazaran daha etkili olduğu gösterilmiştir (Fulling & Andreasen, 1976).

Klinik ve radyografik testler pulpal durumu ve enflamasyonun ne kadar ilerlediğini net bir şekilde ortaya koymakta yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle çürük ve travma nedeniyle ekspoz olmuş immatür daimi dişlerde tedavi planı işlem esnasında şekillenir. Ekspoz alanının büyüklüğü, pulpanın görünümü ve pulpal kanamanın rengi ve yoğunluğu değerlendirilir. Koyu renkli ve fazla kanama varlığı şiddetli enflamasyon varlığını düşündürür (Fuks & Nuni, 2019).

2. İmmatür Daimi Dişlerde Vital Pulpa Tedavileri

2.1. İndirek pulpa kuafajı

Çürük tedavisinde, kavite preparasyonu sırasında pulpanın açığa çıkmaması ve preparasyon sonrasında kalan dentin kalınlığı pulpanın canlılığını sürdürme potansiyeli açısından önemlidir (P. Murray, Smith, Garcia-Godoy, & Lumley, 2008). Bu nedenle, derin dentin çürüğü bulunan ve irreversibl pulpitis bulgusu olmayan asemptomatik genç daimi dişlerde indirekt pulpa kuafajı pulpa sağlığını korumak adına ilk seçenek olarak düşünülmelidir.

Derin çürük varlığında çürüğün kısmi (parsiyel) veya aşamalı olarak (step-wise tekniği) temizlenmesinin pulpanın açığa çıkma riskini azaltarak reaksiyoner dentin oluşumunda pulpanın doğal savunma sisteminden yararlanılmasına olanak sağladığı gösterilmiştir (Ricketts, Lamont, Innes, Kidd, & Clarkson, 2013).

Parsiyel çürük temizliği tekniğinde periferik çürük temizlenerek pulpal ekspozu önlemek için pulpaya en yakın bölgede ince bir çürük tabakası bırakılır ve bu tabaka üzerine Mineral Trioksit Agregat (MTA), kalsiyum hidroksit gibi bir pulpa kuafaj ajanı uygulanarak cam iyonomer kaide ve daimi restorasyon ile tedavi tek seansta tamamlanır. Bu teknikte amaç bırakılan etkilenmiş dentin dokusunun mikrobiyal dengesini değiştirerek dentin remineralizasyonunu teşvik etmesini ve çürük lezyonunu durdurmasını sağlamaktır (Bjorndal & Kidd, 2005).

Step-wise tekniğinde ise 2 aşamalı bir tedavi protokolü olup, ilk seansta pulpaya yakın alanda ince bir yumuşak çürük tabakası bırakılacak şekilde

çürük temizliği yapılır ve kalan çürük dentin tabakası üzerine kalsiyum hidroksit yerleştirilerek diş cam iyonomer veya rezin modifiye cam iyonomerle geçici olarak kapatılır. Bu teknikte amaç çürükten etkilenmiş dentin tabakasının remineralizasyonunu ve daha fazla tersiyer dentin formasyonunu sağlamaktır (L Bjørndal, Larsen, & Thylstrup, 1997). İlk seanstan 8-12 hafta sonra diş tekrar açılır, pulpal duvarda sadece sarı veya gri renkteki sert dentin kalacak şekilde bırakılan yumuşak çürük tamamen uzaklaştırılır ve sızdırmaz bir daimi restorasyonla tedavi tamamlanır (Lars Bjørndal et al., 2010).

2.2. Direk Pulpa Kuafajı

Direk pulpa kuafajı çürük temizlenmesi esnasında veya travmatik bir yaralanmayı takiben, normal veya reversibl pulpitis tanılı pulpanın ekspoz olduğu durumlarda uygulanan bir tedavidir. Bu tedavinin amacı, ekspoz alanında kalsifik bir bariyer (reperatif dentin) oluşturarak pulpa vitalitesini korumaktır. Ekpoze pulpayı kontaminasyondan korumak için direk pulpa kuafajının mümkün olduğunca çabuk uygulanması gerekir. Pulpa ekspozu sonrası öncelikle pulpal kanama sodyum hipoklorit (NaOCl) irrigasyonu ile kontrol altına alınmaya çalışılır. NaOCl'in pulpal iyileşme ve dentin köprüsü oluşumuna olumsuz etkisi olmadığı bilinmektedir. Solüsyon 3-4 dakikada bir yenilenir ve ekspoz pulpa dokusuyla yaklaşık 10 dakika kadar temasta kalabilir. 10 dakika içerisinde pulpal kanama durmazsa dişin direk pulpa kuafajı için uygun olmadığına karar verilir (Akçay & Sari, 2014). NaOCl ile hem kavite dezenfeksiyonu sağlanır hem de ekspoz alanındaki pıhtı uzaklaştırılır. Kuafaj materyalini yerleştirmeden önce pıhtının uzaklaştırılması önemlidir. Çünkü, kan pıhtısı uzaklaştırılmadığında kuafaj sonrasında distrofik kalsifikasyon ve internal rezorbsiyona neden olabilir (Schroder, 1973). Kanama kontrol altına alınıp, pıhtı uzaklaştırıldıktan sonra kuafaj materyali hazırlanarak 1.5-2 mm kalınlığında olacak şekilde direk ekspoz pulpanın üzerine yerleştirilir. Sonrasında, kuafaj materyalinin üzeri cam iyonomer kaide ile örtülerek takibinde daimi restorasyon yapılır.

Kullanılan kuafaj materyalinin özellikleri tedavinin başarısı açısından son derece önemlidir. İdeal bir kuafaj ajanı biyouyumlu olmalı, rezorbe olmamalı, bakteriyel kontaminasyonu önlemek için tam ve sürdürülebilir bir tıkama sağlayabilmeli ve pulpa tamiri ve dentin köprüsü oluşumunu tetikleyebilmelidir (Fuks & Nuni, 2019). MTA ve kalsiyum hidroksit, en sık kullanılan kuafaj materyalleridir. MTA'nın ana çözünür bileşeni kalsiyum hidroksit olduğu için iki materyalin vital pulpa tedavilerindeki etki mekanizması benzerdir. Ancak, MTA kalsiyum hidroksite göre bazı avantajlar gösterir. Kalsiyum hidroksitin aksine MTA ekspoz pulpada ihmal edilebilir düzeyde bir nekroz ve minimal enflamatuvar reaksiyon oluşturarak reperatif dentin formasyonunu tetikler. Ayrıca, kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında, MTA'nın sürekli olarak daha yüksek bir

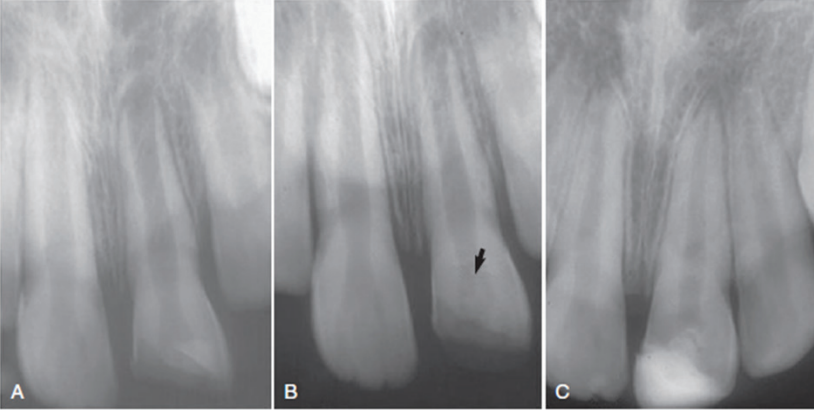
oranda üstün yapısal bütünlükle dentin köprüsü oluşumunu indüklediği de gösterilmiştir. Bu nedenle, MTA, direk pulpa kuafajı sonrasında pulpa canlılığının uzun vadeli sürdürülebilmesi için kalsiyum hidroksitten daha etkili görünmektedir (Witherspoon, 2008).

2.3. Pulpotomi

Çürükle ekpoze dişlerde pulpal kanama kontrol altına alınamıyorsa pulpal enflamasyonun daha derin dokulara ilerlemiş olduğu düşünülür ve bu durumda dişe direk pulpa kuafajı yerine pulpotomi uygulanması daha doğru bir tedavi yaklaşımı olacaktır (Schroder, 1973). Pulpotomi prosedüründe, enflamatuar veya dejeneratif değişikliklere sahip pulpa dokusu çıkarılır ve amputasyon alanında iyileşmeyi desteklemek için klinik olarak sağlıklı görünen pulpanın üzerine bir pulpa kaplama ajanı yerleştirilir. MTA genç daimi dişlerin pulpotomisinde dentin köprüsü oluşumunu tetikleyen önemli bir pulpa kaplama ajanı olarak kabul görmektedir (Witherspoon, 2008). Ancak renklenmeye neden olduğu için estetik kaygı oluşturan vakalarda MTA yerine kalsiyum hidroksit tercih edilebilmektedir (Mente et al., 2010).

2.3.1. Parsiyel (cvek) pulpotomi

Parsiyel pulpotomi ilk olarak Cvek tarafından komplike kuron kırığı nedeniyle oluşan travmatik pulpa ekspoza için bir tedavi seçeneği olarak tanıtılmıştır (Cvek, 1978). Cvek ve arkadaşları tedavi edilmemiş travmatik pulpa ekspoza enflamasyonun 7 günde en fazla 2 mm derine ilerlediğini ve dolayısıyla bu vakalarda 2 mm pulpa dokusunun uzaklaştırılmasını yeterli olacağını belirtmişlerdir (Cvek, Cleaton-Jones, Austin, & Andreasen, 1982). Ancak derin çürük nedeniyle oluşan pulpa ekspoza varsa enflame olmayan pulpaya ulaşmak için daha fazla doku uzaklaştırmak gerekebilir. Alttaki sağlıklı dokuya zarar vermemek için enflame pulpanın su soğutması altında yüksek hızlı abrazyon bir elmas frezle uzaklaştırılması önerilmektedir. Enflame pulpa ampute edildikten sonra dezenfeksiyon ve kanama kontrolü için NaOCl irigasyonu yapılır. Kanama durmazsa daha derin pulpal doku uzaklaştırılması gerekir (Aguilar & Linsuwanont, 2011). Kanama durduktan sonra MTA veya CaOH pulpanın içerisine doğru itmeden dikkatli bir şekilde amputasyon alanının üzerine yerleştirilir. Son olarak cam iyonomer kaide ve daimi restorasyonla tedavi tamamlanır (Resim 2).

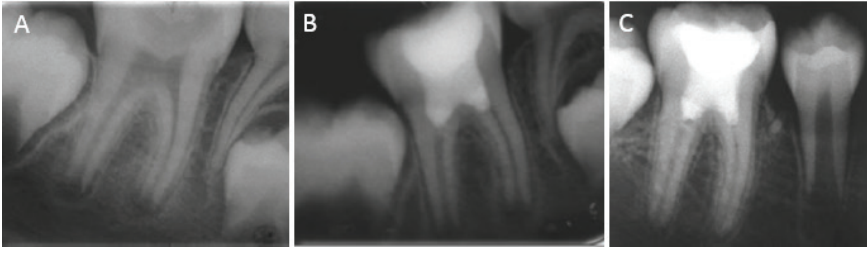


Resim 2. İmmatür üst sol santral dişte parsiyel pulpotomi; (A) travma sonrası komplike krun kırığı olan dişin radyografik görüntüsü, (B) parsiyel pulpotomi sonrası kalsiyum hidroksit uygulanması, (C) kök gelişiminin tamamlandığını gösteren takip radyografı

2.3.2. Servikal (total) Pulpotomi

Total pulpotomi, immatür daimi dişlerde koronal pulpanın histopatolojik durumu net olmadığı ve kök kanalında dentin köprüsü oluşturma ve kök oluşumunu devam ettirme potansiyeline sahip sağlıklı pulpal doku olduğu düşünülüyorsa tercih edilmektedir (Fuks & Nuni, 2019). Teknik olarak pulpal dokunun ampute edildiği seviye dışında parsiyel pulpotomi ile benzerdir. Total pulpotomide, koronal pulpa kanal ağzı seviyesine kadar tamamen uzaklaştırılır ve kanal ağızları pulpa kaplama ajanı ile örtülerek cam iyonomer kaide ve daimi restorasyon ile tedavi tamamlanır (Resim 3).

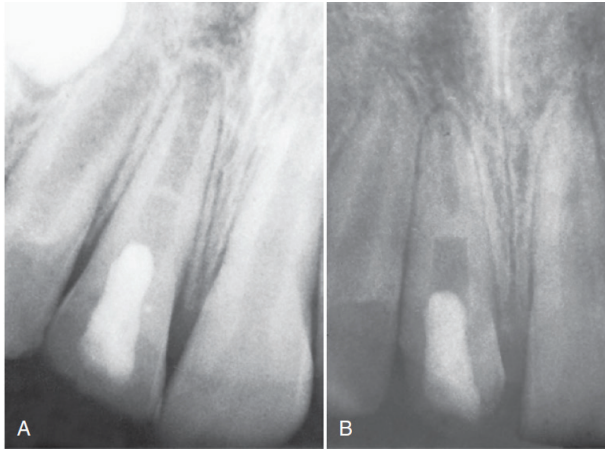
Pulpotomi tedavisi genellikle ağrı hikayesi olmayan veya çok az olan ve radyografik ve klinik olarak semptomsuz dişlerde tercih edilmektedir. Ancak, semptomatik dişlerde de başarılı sonuçlar elde edildiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Mejare ve Cvek sürekli olmayan ağrı hikayesi ve genişlemiş periodontal ligament boşluğu ve/veya condensing osteitis bulunan dişlerde kalsiyum hidroksit pulpotomisi uygulamış ve % 66,7 başarı oranı bildirmişlerdir (Mejare & Cvek, 1993). Taha ve Abdulkhader semptomatik irreversibl pulpitis ve/veya apikal periodontitis tanılı genç daimi dişlere Biodentin ile total pulpotomi uygulamış ve 2 gün sonra tüm hastalarda ağrının tamamen ortadan kalktığını ve 1 yıl sonra bütün dişlerin asemptomatik ve fonksiyonda olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, immatür dişlerin tamamında kök gelişiminin devam ettiğini ve periapikal lezyonlu dişlerde tam periapikal iyileşme gözlendiğini rapor etmişlerdir (Taha & Abdulkhader, 2018).



Resim 3. İmmatür alt sağ birinci molar dişe servikal pulpotomi uygulaması; (A) derin çürüklü dişin preoperatif radyografi , (B) MTA ile servikal pulpotomi uygulaması, (C) kök gelişiminin tamamlandığını gösteren 2 yıllık takip radyografi

2.4. Apeksogenez

Apeksogenez, derin pulpal enflamasyon bulunan immatür daimi dişlerde apikalde bulunan sağlıklı pulpayı koruyarak kök gelişimini devam ettirmeyi amaçlayan birtedavidir (Resim 4). Klinik uygulaması derin pulpotomi şeklinde olup bu alanda görüşü artırıp prosedürü doğru şekilde uygulayabilmek için operasyon mikroskobu kullanımı önerilmektedir. Kanama NaOCl ile veya salin emdirilmiş pamuk pelet yardımıyla kontrol altına alındıktan sonra kalan pulpa dokusunun üzerine kalsiyum hidroksit veya MTA yerleştirilir (Fuks & Nuni, 2019). Bu dişlerde kök kanalı içerisinde kalan pulpa dokusunun durumunu ve tamir kapasitesini net bir şekilde belirlemek zordur. Bu nedenle klinik ve radyografik takip zorunludur. Kalsifik bariyer oluşumu veya kök gelişiminin devam ettiğine dair bir kanıt gözlenmezse apeksifikasyon veya rejeneratif tekniklerin denemesine karar verilebilir. Bu durumda, kanala yeniden girilebilmesini zorlaştıracığı için apeksogenez tedavisinde MTA kullanımı konusunda dikkatle karar verilmelidir.



Resim 4. İmmatür daimi üst kesici dişin derin pulpotomi ile apeksogenezi; (A) travma sonrası derin pulpotomi ve kalsiyum hidroksit uygulamasından 10 hafta sonra dentin köprüsü oluşumunu gösteren takip radyografi, (B) dentin köprüsünde kalınlaşma ve tamamlanmış kök gelişimini gösteren 3 yıllık takip radyografi

3. Devital İmmatür Daimi Dişlerde Tedavi Yaklaşımları

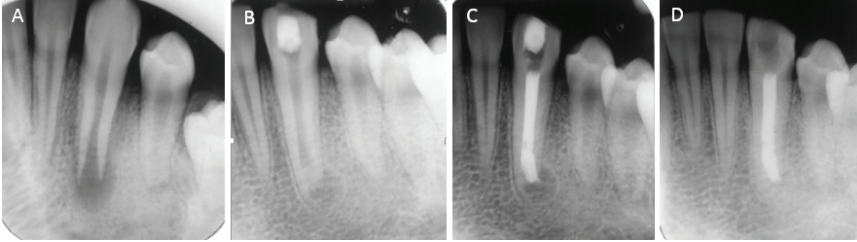
3.1. Apeksifikasyon

Apeksifikasyon kök gelişimini devam ettirme kapasitesini kaybetmiş olan, devital immatür daimi dişlerde kök ucunda kalsifik bir bariyer oluşturmak amacıyla uygulanan bir tedavidir. Apeksogenezin aksine apeksifikasyon kökün boyunu ve kalınlığını arttırmaz ama kök kanal dolgusunun kontrollü bir şekilde kondanse edilebileceği bir bariyer oluşturur.

Uzun dönem kalsiyum hidroksit uygulaması ile apikalde biyolojik bir sert doku bariyeri oluşturmayı hedefleyen geleneksel bir yöntemdir. İmmatür dişlerde apikal konstrüksiyon bulunmadığı için elektronik apeks bulucularla güvenilir yanıt alınmaz. Bu nedenle çalışma boyu kanal içerisine geniş bir paper point veya kanal eğesi yerleştirildikten sonra röntgen alınarak tespit edilir (Fuks & Nuni, 2019). Kanal duvarları ince olduğu için preparasyon yapılmaz veya minimal düzeyde tutulmasına özen gösterilir. Bu yüzden, etkili ve güvenli bir NaOCl irrigasyonu bu dişlerde debridmanı sağlamada esas rolü üstlenmektedir (Mohammadi, 2008). Debridman sağlandıktan sonra kanallar kurulanır, kanal içerisine lentülo yada uygun bir pat şırıngası yardımıyla kalsiyum hidroksit yerleştirilir ve diş uzun dönem sızdırmazlık sağlayacak bir materyalle kapatılır. Diş 3 aylık takiplerle bariyer oluşumu veya patoloji açısından kontrol edilir. Sert doku oluşumu klinik olarak bir paper point veya guta perka yardımıyla veya operasyon mikroskobu ile direk gözlemlenerek tespit edilebilir ve ayrıca radyograf üzerinde de gözlenebilir. Apikalde sert doku bariyeri oluşumu tespit edilene kadar kanaldaki kalsiyum hidroksit yenilenerek süreç tekrarlanır (Fuks & Nuni, 2019). Ancak kalsiyum hidroksitin değiştirilmesinin gerekliliği veya ne sıklıkla değiştirileceği konusunda fikir ayrılıkları vardır. Bazı araştırmacılar kalsiyum hidroksitin 1 kere uygulanmasının iyileşme reaksiyonunu başlatmak için yeterli olduğunu iddia etmekte, bazıları ise kalsiyum hidroksitin sadece semptom varlığında veya radyografik kontrollerde kanaldaki kalsiyum hidroksitin rezorbe olduğu tespit edildiğinde değiştirilmesini önermektedir (Rafter, 2005).

Apikalde tam bir kalsifiye bariyer oluştuktan sonra kök kanalları tercihen termoplastize guta perka ve kanal patı ile doldurulur. İşlemin başarılı olması durumunda, radyografik bulguları olan dişlerde kemiğin iyileşmesi kademeli olarak izlenecek, diş sürmeye devam edecek ve alveol kemiği komşu dişlerin alveol kemik gelişimiyle uyumlu olarak gelişimine devam edecektir (Resim 5). Tedavi süreci 9-24 aya kadar uzayabilmekte olup 5 hafta veya daha uzun süre kalsiyum hidroksite maruz kaldıktan sonra kök dentinin mekanik özelliklerinin azaldığı ve bunun sonucunda ortaya çıkan servikal kök kırığı riski göz önünde bulundurulmalıdır (Andreasen, Farik, & Munksgaard, 2002; Yassen & Platt, 2013). Bu riski azaltmak amacıyla, kırılmaya meyilli

mine-sement sınırındaki dentinin zayıflamasını önlemek için kalsiyum hidroksitin bu sınırın apikalinde kalmasına özen gösterilmelidir. Ayrıca, final restorasyonun kök kanalına doğru uzanan kompozit rezin gibi bonded bir restoratif materyalle yapılması da dişin kırılmalara karşı direncine katkı sağlayabilir (Seghi, Nasrin, Draney, & Katsube, 2013).



Resim 5. Kalsiyum hidroksitle uzun dönem apeksifikasyon uygulaması; (A) nekrotik pulpalı immatür alt sol kanin dişin preoperatif radyografı, (B) apeksifikasyon işlemi sonrası 2 yıllık takip radyografı, (C) kök kanal tedavisi bitim radyografı, (D) periapikal radyolüensinin kaybolduğu gösteren kanal dolumu sonrası 2,5 yıllık takip radyografı

3.2. MTA ile Apikal Bariyer Uygulaması

İmmatür nekrotik daimi dişlerde kalsiyum hidroksitli apeksifikasyon tedavisine alternatif olarak geliştirilmiş olan apikal bariyer uygulaması tedavinin kısa sürede tamamlanması, hasta uyumunun daha iyi olması, dişin daha erken aşamada restore edilebilmesi ve uzun süreli kalsiyum hidroksit kullanımına bağlı diş kırığı riskinin elimine edilmesi gibi avantajlara sahiptir. MTA düşük çözünürlük, mükemmel sızdırmazlık, biyouyumluluk, kalsiyum hidroksit salınımı, yüksek pH ve radyoopasite gibi özellikleri nedeniyle apikal bariyer uygulamalarında en fazla tercih edilen materyaldir (Chala, Abouqal, & Rida, 2011).

Apikal bariyer uygulaması öncesinde, kalsiyum hidroksitle apeksifikasyon işlemindeki aynı protokol ile çalışma boyu tespiti ve kanal içi dezenfeksiyon sağlanır. Asidik ortam MTA'nın sertleşmesini ve mikrosertliğini olumsuz etkileyebilmektedir (Lee et al., 2004). Bu nedenle, MTA uygulaması öncesinde hem enflame periapikal dokunun pH'ını yükseltmek hem de mevcut semptomların giderilmesi amacıyla kanala kalsiyum hidroksit medikasyonu uygulanır. İkinci seansta dişin asemptomatik olması durumunda rubber dam izolasyonu altında diş açılır, irige edilir ve kurulanır. Daha sonra, üretici talimatlarına göre hazırlanan MTA radyografik apeksten 1 mm kadar kısa sonlanacak şekilde kanalın 4-5 mm lik apikal bölgesine tepilir. MTA özel bir taşıyıcı veya pluger yardımıyla apikal alana yerleştirilir ve indirek ultrasonik aktivasyonla birlikte el kondenzasyonu uygulanarak sıkıştırılır (Yeung, Liewehr, & Moon, 2006). MTA yerleştirilmeden önce, apikale taşmadan kanal sınırları içerisinde sıkıştırılabilmesi için bir direnç oluşturan ve sonradan rezorbe

olabilen bir materyal (CollaCote) kök ucuna yerleştirilebilir (Patino, Neiders, Andreana, Noble, & Cohen, 2002).

Radyografla MTA'nın pozisyonu doğrulandıktan sonra, üzerine nemli bir pamuk pelet veya paper point yerleştirilerek diş geçici dolgu ile kapatılır. Birkaç gün sonra, diş açılarak bir el eğesi yardımıyla MTA bariyerinin sertleşip sertleşmediği kontrol edilir. MTA sertleştikten sonra kök kanalı termoplastize guta perka ve kanal patı ile doldurulur ve kök yapısını güçlendirmek için kanal boşluğuna doğru uzanan kompozit rezin ile daimi restorasyon yapılır (Seghi et al., 2013) (Resim 6). Kök boyunun kısa olduğu dişlerde guta ile dolum yapılmadan kompozit rezin direk MTA bariyeri ile temasta olacak şekilde restorasyon tamamlanabilir. Biodentine gibi çabuk sertleşen (10-15 dk) yeni nesil kalsiyum silikat bazlı materyallerin kullanımı ile tedavinin tek seansta bitirilmesine olanak sağlayabilmektedir.



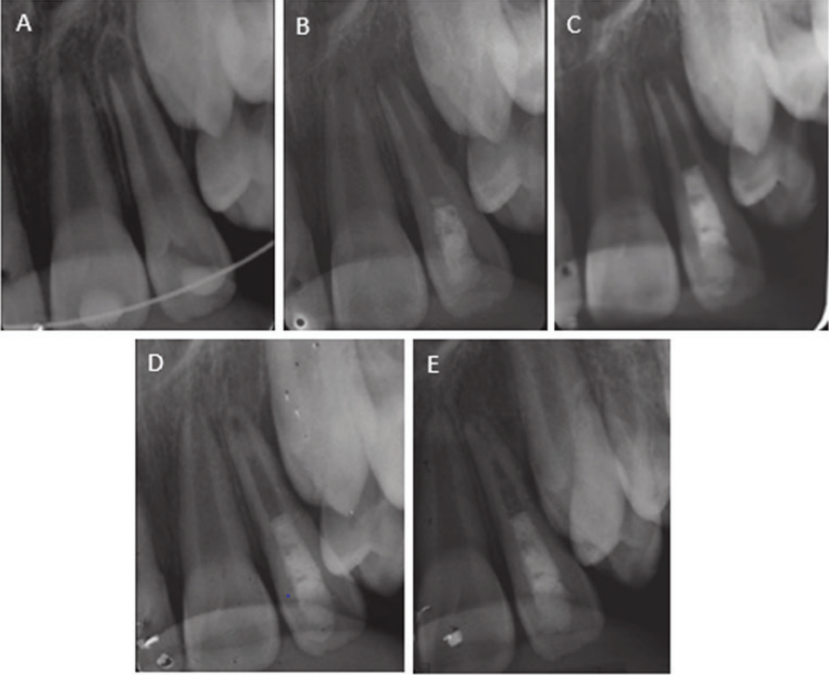
Resim 6. İmmatür üst santral kesici dişe MTA ile apikal bariyer uygulaması; (A) preoperatif radyograf, (B) apikal bölgeye MTA uygulandıktan sonraki doğrulama radyografı (C) MTA sertleştikten sonra termoplastize guta perka tekniği ile kanal dolumu

3.3. Revaskülarizasyon/Rejenerasyon tedavisi

Devital immatür dişlerin tedavisinde son dönemde popülerlik kazanan bir diğer tedavi seçeneği nekrotik pulpanın revaskülarizasyonudur. Revaskülarizasyon tedavisi, pulpa-dentin kompleksinin kök-hücre aracılı rejenerasyonunu ve böylece foksiyonunu sürdürerek kök gelişimini devam ettirmesini hedeflemektedir. Başarılı bir rejenerasyon tedavisi için kanal boşluğunun tam dezenfeksiyonu, fiziksel bir iskele varlığı, kök hücreler, sinyal molekülleri ve sızdırmaz bir koronal tıkama son derece önemlidir (Hargreaves, Giesler, Henry, & Wang, 2008).

Amerikan Endodonti Birliği'nin önerdiği rejeneratif endodontik tedavi protokolüne göre (Endodontists, 2016), rubber-dam izolasyonu altın açılan dişin kök kanalı 20 ml NaOCl irigasyonunu takiben 20 ml salin veya EDTA ile yıkanarak dezenfekte edilir. NaOCl'in periapikal alana taşmaması ve

kök hücreler üzerindeki sitotoksitesini minimize etmek için düşük konsantrasyon kullanımı ve irrigasyon iğnesinin kök ucundan 1 mm kısa olacak şekilde yerleştirilmesi önerilmektedir. İrrigasyon sonrasında kanal kurulanarak, kanal içerisine kalsiyum hidroksit veya düşük konsantrasyonlu üçlü antibiyotik patı (minosiklin, siprofloksasin, metranidazol) yerleştirilir. Diş Cavit, IRM veya cam iyonomer gibi bir geçici dolgu materyali ile kapatıldıktan sonra hasta 1-4 hafta sonra ikinci randevuya çağırılır. 2. seansta klinik semptomların devam etmesi durumunda dezenfeksiyon işlemi tekrarlanır. Herhangi bir semptom yoksa %3 mepivakain ile anestezi yapılır. Apikalden yeterli kanamanın indüklenerek kök hücreleri kanal boşluğuna taşıyabilmesi için vazokonstriktörsüz lokal anestezi tercih edilir. Hem NaOCl'in kök hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi nedeniyle hem de EDTA dentin yüzeyindeki kollajen lifleri açığa çıkararak kök hücrelerin adezyonunu arttırdığı ve kök hücrelerin odontoblast benzeri hücrelere diferasyonunu tetikleyen büyüme faktörlerinin dentinden salınımını sağladığı için bu seansta irrigasyon solüsyonu olarak NaOCl yerine %17 EDTA kullanılır (Galler et al., 2011; Law, 2013; P. E. Murray, Garcia-Godoy, & Hargreaves, 2007). Kanal kurulandıktan sonra kanalın kanla dolmasını sağlamak için bir eğe yardımıyla apikalden 2 mm çıkılarak kanama indüklenir. Steril salin emdirilmiş bir pamuk pelet yardımıyla mine sement sınırının yaklaşık 3 mm apikalinde kanama durdurulur. Oluşan kan pıhtısı bir kök hücre kaynağı olmanın yanı sıra bu kök hücrelerin odontoblast-benzeri hücrelere diferansiye olmasını tetikleyecek faktörleri de içerir. Ayrıca hücrelerin ve damar sisteminin gelişebileceği bir yapı iskelesi görevi görür (Huang et al., 2008; Lovelace, Henry, Hargreaves, & Diogenes, 2011). Kan pıhtısı üzerine mine-sement sınırına kadar yaklaşık 3-4 mm MTA yerleştirilir. MTA uygulamasını kolaylaştırmak amacıyla öncesinde pıhtı üzerine Collacote, CollaPlug gibi rezorbe olabilen bir matriks yerleştirilebilir. MTA sertleştikten sonra üzerine cam iyonomer kaide uygulanır ve takibinde dişin daimi restorasyonu tamamlanır (Endodontists, 2016) (Resim 7).



Resim 7. Replante edilen immatür üst sol lateral dişe uygulanan revaskülarizasyon tedavisi; (A) replantasyon sonrası preoperatif radyograf, (B) kalsiyum hidroksit uygulaması, (C) 21 gün sonra apikalden kanama indüklenmesi ve MTA uygulaması, (D) 3 aylık takip radyografı, (E) 16 aylık takip radyografı

Revaskülarizasyon tedavisi sonrası diş 2 yıla kadar 6 ayda 1, 2 yıldan sonra ise yılda 1 olacak şekilde düzenli olarak kontrol edilmelidir. Klinik olarak ağrı, şişlik veya fistül yolu olmaması, radyografik olarak ise apikal radyolüsensinin kaybolması (birincil hedef), kökün boyunun uzaması ve kanal duvarlarının kalınlaşması (ikincil hedef) başarılı bir prognozun göstergesi olarak kabul edilir (Endodontists, 2016; Law, 2013). Bunların yanı sıra vitalite testi ile pulpal yanıt (üçüncül hedef) da kontrol edilir. Pozitif pulpal yanıt daha organize vital pulpa dokusu varlığının göstergesi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, birincil ve ikincil hedefler sağlanmışsa vitalite testine negatif yanıt alınması tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez (Endodontists, 2016).

KAYNAKLAR

- Aguilar, P., & Linsuwanont, P. (2011). Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. *Journal of Endodontics*, 37(5), 581-587.
- Akçay, M., & Sari, S. (2014). The effect of sodium hypochlorite application on the success of calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate pulpotomies in primary teeth. *Pediatric dentistry*, 36(4), 316-321.
- Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology*, 18(3), 134-137.
- Bjørndal, L., & Kidd, E. A. (2005). The treatment of deep dentine caries lesions. *Dental update*, 32(7), 402-413.
- Bjørndal, L., Larsen, T., & Thylstrup, A. (1997). A clinical and microbiological study of deep carious lesions during stepwise excavation using long treatment intervals. *Caries research*, 31(6), 411-417.
- Bjørndal, L., Reit, C., Bruun, G., Markvart, M., Kjældgaard, M., Näsman, P., . . . Fransson, H. (2010). Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy. *European Journal of Oral Sciences*, 118(3), 290-297.
- Chala, S., Abouqal, R., & Rida, S. (2011). Apexification of immature teeth with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 112(4), e36-e42.
- Cvek, M. (1978). A clinical report on partial pulpotomy and capping with calcium hydroxide in permanent incisors with complicated crown fracture. *Journal of Endodontics*, 4(8), 232-237.
- Cvek, M., Cleaton-Jones, P. E., Austin, J. C., & Andreasen, J. O. (1982). Pulp reactions to exposure after experimental crown fractures or grinding in adult monkeys. *Journal of Endodontics*, 8(9), 391-397.
- Endodontists, A. A. o. (2016). AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure.
- Fuks, A. B., & Nuni, E. (2019). Pulp therapy for the young permanent dentition. In *Pediatric dentistry* (pp. 482-496): Elsevier.
- Fulling, H. J., & Andreasen, J. (1976). Influence of maturation status and tooth type of permanent teeth upon electrometric and thermal pulp testing. *European Journal of Oral Sciences*, 84(5), 286-290.
- Fuss, Z., Trowbridge, H., Bender, I., Rickoff, B., & Sorin, S. (1986). Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents. *Journal of Endodontics*, 12(7), 301-305.

- Galler, K. M., D'Souza, R. N., Federlin, M., Cavender, A. C., Hartgerink, J. D., Hecker, S., & Schmalz, G. (2011). Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*, 37(11), 1536-1541.
- Hargreaves, K. M., Giesler, T., Henry, M., & Wang, Y. (2008). Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *Pediatric dentistry*, 30(3), 253-260.
- Huang, G. T.-J., Sonoyama, W., Liu, Y., Liu, H., Wang, S., & Shi, S. (2008). The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *Journal of Endodontics*, 34(6), 645-651.
- Law, A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Pediatric dentistry*, 35(2), 141-152.
- Lee, Y.-L., Lee, B.-S., Lin, F.-H., Lin, A. Y., Lan, W.-H., & Lin, C.-P. (2004). Effects of physiological environments on the hydration behavior of mineral trioxide aggregate. *Biomaterials*, 25(5), 787-793.
- Lovelace, T. W., Henry, M. A., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. (2011). Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *Journal of Endodontics*, 37(2), 133-138.
- Mejare, I., & Cvek, M. (1993). Partial pulpotomy in young permanent teeth with deep carious lesions. *Dental Traumatology*, 9(6), 238-242.
- Mente, J., Geletneky, B., Ohle, M., Koch, M. J., Ding, P. G. F., Wolff, D., . . . Pfefferle, T. (2010). Mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping: an analysis of the clinical treatment outcome. *Journal of Endodontics*, 36(5), 806-813.
- Mohammadi, Z. (2008). Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. *International dental journal*, 58(6), 329-341.
- Murray, P., Smith, A., Garcia-Godoy, F., & Lumley, P. (2008). Comparison of operative procedure variables on pulpal viability in an ex vivo model. *International endodontic journal*, 41(5), 389-400.
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of Endodontics*, 33(4), 377-390.
- Patino, M. G., Neiders, M. E., Andreana, S., Noble, B., & Cohen, R. E. (2002). Collagen as an implantable material in medicine and dentistry. *Journal of Oral Implantology*, 28(5), 220-225.
- Rafter, M. (2005). Apexification: a review. *Dental Traumatology*, 21(1), 1-8.
- Ricketts, D., Lamont, T., Innes, N. P., Kidd, E., & Clarkson, J. E. (2013). Operative caries management in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*(3).

- Schroder, U. (1973). Effect of an extrapulpal blood clot on healing following experimental pulpotomy and capping with calcium hydroxide. *Odont Revy*, 24, 257-268.
- Seghi, R. R., Nasrin, S., Draney, J., & Katsube, N. (2013). Root fortification. *Pediatric dentistry*, 35(2), 153-159.
- Taha, N. A., & Abdulkhader, S. Z. (2018). Full pulpotomy with biodentine in symptomatic young permanent teeth with carious exposure. *Journal of Endodontics*, 44(6), 932-937.
- Witherspoon, D. E. (2008). Vital pulp therapy with new materials: new directions and treatment perspectives—permanent teeth. *Pediatric dentistry*, 30(3), 220-224.
- Yassen, G., & Platt, J. (2013). The effect of nonsetting calcium hydroxide on root fracture and mechanical properties of radicular dentine: a systematic review. *International endodontic journal*, 46(2), 112-118.
- Yeung, P., Liewehr, F. R., & Moon, P. C. (2006). A quantitative comparison of the fill density of MTA produced by two placement techniques. *Journal of Endodontics*, 32(5), 456-459.

Bölüm 43

DÜŞÜK DOZ RADYOTERAPİNİN COVID-19 PROİNFLAMATUAR SİTOKİN FIRTINASI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Tahir ÇAKIR¹

Nina TUNÇEL²

Kenan YILDIZHAN³

1 Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, Orcid ID: 0000-0003-0080-6605, tahircakir@yyu.edu.tr

2 Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-3306-1577, ninatuncel@akdeniz.edu.tr

3 Arş. Gör. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-6585-4010, kenanyildizhan@yyu.edu.tr

Giriş

İnsan çalışmaları üzerine yapılan kapsamlı literatür taraması, düşük doz radyasyon (Low Dose Radiation: LDR) maruziyetinin farklı etkilere neden olduğu belirtilerek, zararlı etkilerin oluşma olasılığı genetik yatkınlık, radyasyon dozu miktarı, maruziyet süresi ve mesafesi gibi bir çok faktörlere bağlı olabileceği vurgulanmıştır (F. R. Tang & Loganovsky, 2018). Korona virüs hastalığı 2019 (Covid-19) kaynaklı pnömonide, viral bir enfeksiyondan kaynaklı olarak bağışıklık hücrelerini proinflatuar sitokin ve kemokin sentezlenmesini tetikleyerek immün yanıtı teşvik etmektedir. Böylelikle alveollerin iltihaplanması ve gaz değişim işlevini tehlikeye atan sıvı salgısından kaynaklı enfeksiyona karşı iltihaplı bir bağışıklık tepkisi olarak ortaya çıkmaktadır (Moldoveanu et al., 2009).

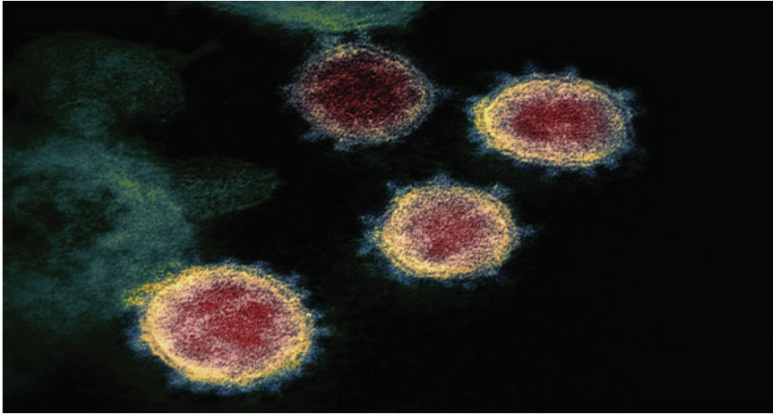
Covid-19 pnömonisine karşı günümüzde hala etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bununla beraber son zamanlarda Covid-19 kaynaklı pnömoni için “Düşük Doz Radyasyon Tedavisi (Low Dose Radiation Therapy: LDRT) etkili olabilir mi?” düşüncesi ortaya atılmıştır. Bu fikrin ortaya çıkmasında, 2013 yılında Calabrese ve Dhavan, güncel değerlendirmelere temel teşkil edebilecek “Radyoterapi, geçmişte pnömoniyi tedavi etmek için nasıl kullanıldı: Bugün faydalı olabilir mi?” üzerine yayınladıkları derleme ilgi çekici olmuştur (Calabrese & Dhawan, 2013). Bu ve bunun gibi çalışmalar radyasyon doz miktarı maruziyeti ile canlı vücudundaki biyolojik mekanizmaların aktivasyonu ve etkilenmesi hakkındaki çalışmalar son yarım asırdır dikkatleri üzerine çeken bir araştırma alanı olmuştur. Yapılan bazı *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarda, LDRT ve inflammatuar kaskadlar arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Rodel et al., 2012). Ayrıca LDRT anti-inflamatuar tepkilere neden olduğu bilinmekte ve geçmişte zatürre ve bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır.

Covid-19 salgını küresel olarak devam ederken ve etkili bir tedavi yöntemi henüz tam olarak yok iken, Covid-19 tedavisi için LDRT klinik olarak benimsenmesi konusunda bazı bilim insanları iyimser olsa da, bazıları da etkinliği ve güvenliği konusunda endişeli oldukları açıkça görülmektedir (Mortazavi, Kefayat, & Cai, 2020). Farklı görüşleri de dikkate alarak ciddi solunum yetmezliği olan Covid-19 hastalarında LDRT test edilmesine ilişkin deneysel veya prelinik veriler ve yapılmış bilimsel çalışmalar şu anda yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle LDRT’nin Covid-19 pnömonisi üzerindeki etkilerini araştırmaya değer olduğunu düşünerek, bu konu ile ilişkili mevcut literatürlerdeki bilgileri derleyip tartışmaya çalışacağız.

Covid-19

Korona virüsler, insanları ve aynı zamanda farklı hayvan türlerini de etkileyen zarflı, pozitif tek sarmallı RNA kalıtsal materyali taşıyan virüsleridir. Korona virüsler ilk olarak 1966'da, yaygın soğuk algınlığı olan hastalarında tanımlandı. Alfa, beta, gama ve delta korona virüs olmak üzere dört alt aile gurubu bulunmaktadır. Alfa ve beta korona virüsleri memelilerden, özellikle yarasalardan kaynaklı olduğu, gama ve delta virüslerin ise domuzlardan ve kuşlardan kaynaklı olduğu bilinmektedir. İnsanları enfekte edebilen yedi korona virüs alt tipi arasında, beta-korona virüsler ciddi hastalıklara ve ölümlere neden olabilmektedir. Alfa-korona virüsler asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyonlara neden olabilir (Velavan & Meyer, 2020). Alt tiplerin şuan ki maruziyetleri farklı etki gösterse de virüsün hızlı mutasyon gücünden kaynaklı hastalığın hızlı yayılması ve yüksek ölüm oranına neden olması dünya çapında acil bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Dünya sağlık örgütünün (WHO) 20 Nisan 2021 tarihli verilerine baktığımızda; 141.549.845 teyit edilmiş vaka ile Covid-19 dan ölen hasta sayısı 3.021.397 olarak bildirilmiştir. Türkiye de ise 4.323.596 edilmiş vaka ile Covid-19 dan ölen hasta sayısı 36.267 olarak bildirilmiştir (<https://corona.cbddo.gov.tr/>).



Figür 1. Covid-19'un transmisyon elektronik mikroskobu görüntüsü (Chavez, Long, Koyfman, & Liang, 2020)

Covid-19 enfeksiyonunun patolojik sürecine üç aşamalı olarak bakıldığında: Birincisi, hastanın çoğunlukla asemptomatik olduğu inkübasyondur ve bu sırada sistemik viral titre düşüktür. Bu nedenle hastalık saptanamayabilir ve patolojik bir sonuç gözlenmeyebilir. İkincisi, hastanın semptomatik olduğu ancak semptomların şiddetli olmadığı, sistemik viral yükün arttığı ve virüsün saptanabildiği durumdur. Üçüncüsü semptomların şiddetli hale geldiği ve viral yükün çok yüksek ve saptanabilir olduğu durum ortaya çıkabilir.

Covid-19 enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisi genellikle iki modelden birini varsayabilir. Birincisi, virüsü ortadan kaldıran ve hastalığın daha şiddetli aşamalarına ilerlemeyi önleyen endojen, koruyucu bir bağışıklık tepkisi gerektirir. İkincisi, virüsün girmesi üzerine bozulmuş bir bağışıklık tepkisi içerir, böylece giderek daha şiddetli hastalığa yol açar (Dhawan et al., 2020). Bununla beraber Covid-19 kronik hastalığı bulunanlarda bağışıklık sisteminin bozulmasına ve kontrolsüz inflamatuvar tepkilere yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalar lenfopeni, lenfosit aktivasyonu ve disfonksiyonu, granülosit ve monosit anormallikleri, yüksek sitokin seviyeleri ve immünoglobulin G (IgG) ve toplam antikorlarda artış sergiledikleri gözlemlenmiştir (L. Yang et al., 2020).

Covid-19 Kaynaklı Sitokin Fırtınası

Sitokinler hücrel iletişim için sentezlenen peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir. Sitokinler, hücre-hücre etkileşimi için membranla ilişkili veya bazen vücut sıvıları yoluyla biyolojik bilgi taşıyan bu küçük proteinler; hücre büyümesini, hayatta kalmayı, farklılaşmayı ve aktiviteleri düzenleyerek birçok fizyolojik olayda yer alırlar. Sitokin fırtınası daha önce sepsis gibi sistemik enfeksiyonlardan ve Coley'in toksinleri gibi immünoterapilerden sonra ortaya çıkan influenza benzeri bir sendrom olarak adlandırılır.

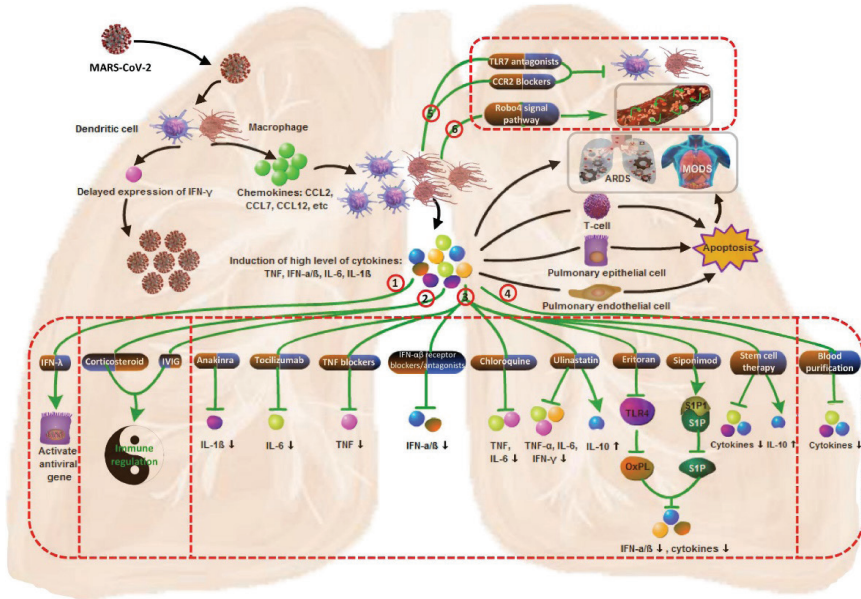
Çin'in Wuhan kentinde yeni bir tür korona virüsün neden olduğu bir salgın hastalığın yayıldığına dair ilk bilgi 2019 yılının Aralık ayında gerçekleşmişti. 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu koronavirüsü "şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2" (SARS-CoV2) ve neden olduğu hastalığı Covid-19 olarak adlandırdı. Ölümünün nedenlerinin virüs kaynaklı olarak akciğerde meydana gelen "sitokin fırtına sendromu" olduğu düşünülmekteydi ki mevcut kanıtlar, ciddi derecede hasta olan hastaların, orta derecede hasta olanlara kıyasla, interlökin (IL)-6 gibi yüksek konsantrasyonda proinflamatuvar sitokinlere sahip olma eğiliminde olduğunu belirlenmişti. Ayrıca virüs kaynaklı lenfosit aktivasyonunun neden olduğu "sitokin fırtınası", kritik Covid-19 hastalığının karakteristiği olan, hızla kötüleşen vakalar için sistemik bir sorun oluşturmaktadır (Dhawan et al., 2020).

Yüksek sitokin seviyesi aynı zamanda Covid-19 'da kötü prognozun markeri olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, postmortem muayene ile Covid-19 hastalarının akciğer dokularında, esas olarak makrofajları ve T-17 yardımcı hücrelerini içeren proinflamatuvar hücrelerin aşırı infiltrasyonu bulunmuştur (Y. Tang et al., 2020).

Farklı çalışmalarda şiddetli Covid-19'lu hastalarda komplikasyonların oluşmasına neden olan immün sistem ile ilişkili parametrelerde proinflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyeleri (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2,

IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β) ve proinflatuar kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 ve CXCL10 gibi) olduğu tespit edilmiştir. Covid-19 'lu hastalarda viral replikasyonu teşvik edebilen Akut Solunum Sendromu (ARDS), pnömonit, şok, solunum yetmezliği, organ yetmezliği ve muhtemelen ölüm gibi diğer komplikasyonlara yol açan inflammatuar aracılı akciğer hasarını artırabilen etken sitokin fırtınasıdır. Bu çalışmalarda Covid-19 hastalarının periferik kanındaki lenfopeni ve azalmış CD4 + T ve CD8 + T hücresi sayısı da bildirilmiştir. Sonuç olarak SARS ve MERS'e benzer şekilde, lenfopeni ve sitokin fırtınasının Covid-19 patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (X. Li et al., 2020; Prompetchara, Ketloy, & Palaga, 2020).

Zhong-yong ve arkadaşları yüksek sitokin seviyesi aynı zamanda Covid-19'da kötü prognozu gösterdiği belirtilmişlerdir. Özellikle Covid-19 orta derecede hastalarda başta IL-6 olmak üzere proinflatuar sitokinlerin yüksek bir konsantrasyonda sahip olma eğiliminde olduğunu gösterilmiştir (Zhong-yong, Wei-bin, Qiang, & Guo-lin, 2020). Ayrıca, Covid-19'dan ölen hastaların akciğer postmortem muayenesinin patolojisi, ARDS ve T hücre aşırı aktivasyonunun varlığını belirlenmiş. T yardımcı (Th) 17 hücrelerinin sayısındaki artış ve CD8 + T hücrelerinin yüksek sitotoksitesinden kaynaklandığı vurgulanmıştır (Xu et al., 2020).



Figür 2. Covid-19'a bağlı sitokin fırtınası mekanizması (Ye, Wang, & Mao, 2020).

Covid-19'un şiddetinin, interlökin (IL) -2, IL-7, IL-10, TNF, granülosit kolonisi gibi sitokinler ve kemokinler dâhil olmak üzere artmış inflamatuvar araçlar seviyesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Dikkat çekici bir şekilde, artmış inflamatuvar mediyatörler arasında, Covid-19 'dan sağ kalanlar ve hayatta kalmayanlar karşılaştırıldığında, kan sitokin düzeyi ile hastalık mortalitesiyle arasında doğrusal bir ilişkili olduğu görülmüştür (Hojyo et al., 2020; Liu, Li, Zhou, Guan, & Xiang, 2020).

Sitokin fırtınası, sistemik hiper-inflamasyonun neden olduğu ciddi bir klinik durumdur ve akciğerler de dâhil olmak üzere birçok organda ciddi yaralanmalara ve hatta ölüme neden olur. Bu anlamda, anti-inflamatuvar tedavi, anti-viral terapi ile birlikte Covid-19 tedavisinin önemli bir parçası olmaktadır. Şu anda, şiddetli Covid-19'u tedavi etmek için birçok anti-inflamatuvar ajan denenmiş ve çok sayıda farklı sonuç bildirilmekle beraber hala çalışmalar devam etmektedir (Kim et al., 2021).

Covid-19 Kaynaklı Sitokin Artışına Karşı LDRT Uygulanması

Günümüzde özellikle moleküler biyoloji, radyoterapi ve immünoloji alanlarındaki bilimsel ilerlemeler ışığında Covid-19 hastalarında ARDS'nin hafifletilmesi için acil olarak LDRT'nin potansiyel faydaları yeniden analiz edilmelidir. LDRT'nin terapötik etkileri, güncel radyoterapi yaklaşımlar sayesinde dozu hedef dokuya tam olarak verebilen metodolojilerle doğrulanabilir. LDRT, memeli hücrelerinde, virüs yükünü azaltmak için bağışıklık hücrelerini artırma ihtiyacına uyan adaptif bir homeostatik fonksiyonu indüklemek için, yüksek doz radyasyon (High Dose Radiation: HDR) ise aşırı aktif sitokin üreten bağışıklık hücrelerini baskılamak veya inhibe etmek için düşünülebilir (J. J. Li, 2020). Sitokin fırtınası inhibisyonunun amacına tam olarak uyacak şekilde LDRT ve HDR'de uygulanabilir doz aralıklarının bulunması, yan etki riskini en aza indirmek için dikkatle test edilmeli ve optimize edilmelidir. LDRT'nin lokal akciğer bölgesine doz aralığı 0,1-0,5 Gy, sitokin üreten hücrelerin ortadan kaldırılmasında faydalı HDR doz aralığı ise 3-8 Gy olarak önerilmektedir (J. J. Li, 2020).

LDRT ile mitokondriyal antioksidan enzim MnSOD ve mitokondriyal metabolik fonksiyonlarını arttırılmasıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) hasarlarını detoksifiye ettiği bilinmektedir (Candas et al., 2013). 10 cGy'lik tüm vücut ışınlaması yapılan farelerde LDRT 'nin inflamatuvar yanıtı karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Böylece, LDRT uygulaması konakçı hücrelerin viral oranının azaltılmasına yardımcı olacağı gözlemlenmiştir (Jin et al., 2015).

Düşük düzeyde çevresel veya mesleki radyasyona maruz kalan, radyasyon çalışanlarından izole edilen lenfositlerde LDR'nin neden olduğu uyarılabilir aktivasyon olduğu gösterilmiştir (Barquinero et al.,

1995). LDR'nin neden olduğu lenfosit aktivasyonu, anti-viral gücü arttırmak için lokal sitokin seviyesini artırabilir, böylece SARS-CoV2 proliferasyonunu azaltabilir. Ayrıca, sabit bir immünojenik stimülasyonun lenfosit tükenmesine neden olabileceği de gösterilmiştir (Yi, Cox, & Zajac, 2010). Bu nedenle, sitokin fırtınasının başlamasından önce LDR tarafından bağışıklık hücre aktivasyonu, virüs kaynaklı sitokin fırtınası yeni dalgasını önleyici bir etkiye sahip olabilir. 1 ile 4 Gy doz aralığında tüm vücut ışınlaması yapılan farelerde radyasyon dozuna bağlı olarak makrofajlar, dendritik hücreler (DC), T hücreleri ve B hücreleri de dâhil olmak üzere bir aktif bağışıklık hücre kümesinin, aktive olduğunu gösterilmiştir (Stoecklein et al., 2015).

Lenfositlerin yüksek radyosensitivitesi nedeniyle HDR uygulaması, enfekte olmuş akciğer dokusundaki sitokin salan bağışıklık hücrelerini ve endotel hücrelerini etkili bir şekilde baskılayabilir. Bu nedenle akciğer için tolere edilebilir radyasyon doz aralığında, ARDS şiddetini hafifletmek için sitokin salgılayan hücreleri yok ederek sitokin fırtınası anında baskılamak için bir seçenek olabilir.

Artmış sitokin ve kemokin seviyeleri hiperinflamasyona neden olmakta ve SARS-CoV2, SARS, MERS, H1N1 ve H5N1 gibi diğer virüslerin neden olduğu ARDS vakalarında ARDS'nin klinik semptomları olduğu ayrıca gözlemlenmiştir (Mehta et al., 2020; Teijaro et al., 2011). Sitokin fırtınası başlangıcında, T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, DC'ler dâhil aşırı reaktif bağışıklık hücreleri enfekte olmuş bölgelere mobilize oldukları belirtilmiştir (Teijaro et al., 2011).

IL-2, IL-7, granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF), IFN- γ ile indüklenebilir protein dâhil olmak üzere sitokinleri ve kemokinleri serbest bırakan başlıca hücrelerdir. Covid-19 hastalarında 14 sitokin kümesi belirlenmiş ve bunların üçü, CXCL10, CCL7 ve IL-1 reseptör antagonisti, artan virüs yükü ve akciğer disfonksiyonu nedeniyle Covid-19'un kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir (Vaninov, 2020; Y. Yang et al., 2002). Bu nedenle, sitokin fırtınası ve ARDS'nin şiddetini azaltmak için aşırı aktif sitokin salgılayan hücrelerin sitokin fırtınası dokusunda etkili bir şekilde inhibisyonu gereklidir. Etkili sitokin fırtınası inhibisyonu için, minimal olumsuz etki ile sitokin üreten hücreleri anında ortadan kaldırabilen HDR dozları belirlenmelidir. Aslında HDR ile bağışıklık baskılama, kemik iliği nakli alan hastalar da dâhil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde sıklıkla uygulanmaktadır (J. J. Li, 2020).

Akciğerlerdeki endotel hücreleri bağışıklık hücreleriyle benzer bir radyosensitiviteye sahiptir ve ayrıca influenza kaynaklı sitokin üretimi ve sitokin fırtınası aktif olarak yer alırlar (Hei, Marchese, & Hall, 1987). Bu nedenle, HDR ve LDRT dozlarıyla sitokin üreten immün ve

endotel hücrelerini hedefleyerek sitokin fırtınası en azından geçici olarak baskılayabildiği varsayılmıştır (Chen et al., 2014; Kobayashi et al., 2013). 1,5 Gy tek fraksiyon radyasyon dozu, lenf düğümlerindeki lenfositlerin % 50'sini öldürebilir ve nükleus parçalanması, ışınlamadan 1 saat sonra gerçekleşmiştir (McGovern & Webb, 1982; Schrek, 1947). Bu tür interfaz hücre ölümüne temelde p53'e bağlı apoptoz aracılık eder (Seki et al., 1994). Ancak CD4 + düzenleyici T hücreleri ve antijen-deneyimli bellek T hücreleri gibi bazı aktif lenfositlerin saf T hücrelerine kıyasla hafifçe radyorezistif bulunmuştur (Qu et al., 2010). CD8 + T hücreleri ise en radyosensitif lenfosit popülasyonudur (Crompton & Ozsahin, 1997; Wilkins et al., 2002).

Laboratuar çalışması 3 Gy ile radyasyonun metabolik yolları bozarak T hücresi aktivasyonunu etkili bir şekilde bloke edebileceğini tanımlamıştır (H. H. Li et al., 2015). Bu nedenle, yukarıdaki radyobiolojik kanıtlara dayanarak, HDR ile sitokin fırtınası inhibisyonu amacına, hala torasik radyoterapinin standart toplam dozunun altında kalan 3-8 Gy'lik aralığındaki tek doz HDR uygulanmasıyla ulaşılabildiği sonucuna varılmıştır (Fairchild et al., 2008).

Ghadimi-Moghadam ve arkadaşları ilk kez Covid-19 ile ilişkili pnömoni için LDRT kullanma fikrini ortaya attılar. Bu araştırmacılar önerdikleri yöntemlerinde, Covid-19 hastaları yıllık müsaade edilen background radyasyon doz sınırından (260 mSv) daha az olan tek fraksiyonda 100, 180 veya 250 mSv X-ışını radyasyon dozunun yeterli olabileceğini önermişlerdir. Ayrıca LDRT sadece aşırı inflamatuvar yanıtları düzenleme özelliğine sahip olmadığını, aynı zamanda lenfosit sayısını da düzenlediğini ve Covid-19'lu hastalarda bakteriyel koenfeksiyonları kontrol ettiğini kaydetti (G. M. A et al., 2020).

LDRT tek fraksiyonda 100, 180 veya 250 mGy'lik X-ışınları SARS-CoV2 üzerinde önemli bir seçici baskı uygulayamaz ve bu nedenle virüs üzerinde mutasyonlara yol açmaz (A, J, S, & S, 2020). LDRT, aşırı inflamatuvar yanıtları modüle etme kapasitesini kullanarak lenfosit sayısını düzenleyebilir ve Covid-19'lu hastalarda bakteriyel koenfeksiyonları kontrol edebilir.

Haziran 2020'de Lancet dergisinde Poortmans ve çalışma arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada radyasyon tedavisinin SARS-CoV2'nin neden olduğu sitokin fırtınasına karşı koruyucu rolünün olup olmadığına ilişkin tartışmalar gündeme getirilmiştir (Poortmans, Guarneri, & Cardoso, 2020). Ayrıca, literatür taramalarına bakıldığında, dünyanın farklı yerlerinden bilim insanlarının da bu konuda deneysel çalışmalar yapmayı planladıkları da görülmektedir.

Akciğerlerde ve dolaşım sisteminde artmış viral yük yoluyla sitokin fırtınasının neden olduğu kanıtlanmıştır (Mehta et al., 2020). Çalışmalar, ölümcül Covid-19 hastalarının %20-30'unda pıhtı oluştuğunu

göstermektedir (Klok et al., 2020; Poissy et al., 2020). LDRT'nin oksidatif stresi azaltarak kanın pıhtılaşmasını azaltacağı veya bloke edeceği öne sürülebilir. Bu mekanizma sadece akciğerler için değil, tüm vücut LDRT ışınlamasını gerektirir. Bu hipotezlerin geçerliliğini değerlendirmek için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (R. M. A et al., 2020).

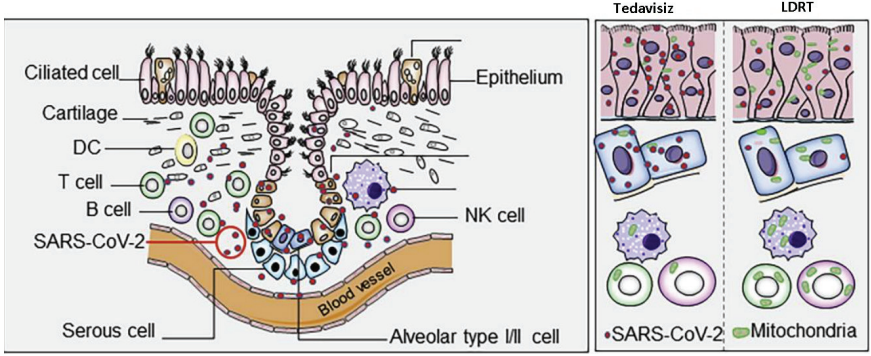
Yüksek dozlarda radyasyon bağışıklık sistemini zayıflatmasına rağmen, düşük dozlarda radyasyon muhtemelen bağışıklık sistemini uyarak faydalı veya uyarıcı biyolojik etkilere yol açabileceği gösterilmiştir (Kumari, Simon, Moody, & Garnett-Benson, 2016; Walle et al., 2018). Gerçekten de LDRT, doğal öldürücü hücre aktivitesi ve interferon üretimi dâhil olmak üzere temel anti-viral bağışıklık parametrelerini güçlendirdiği görülmüştür (G. Yang et al., 2014).

Düşük doz iyonlaştırıcı radyasyonun proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi üzerindeki modülatör etkileri de gösterilmiştir (G. M. A et al., 2020; Rodel et al., 2012). Ayrıca, uygun LDRT dozlarını kullanarak lenfopenin önlenmesi, CD4 + T ve CD8 + T hücre sayısındaki azalmayı önlemek mümkün olabileceği değerlendirilmiştir (G. M. A et al., 2020).

ARDS'nin azaltılması amacıyla sitokin fırtınasının önlenmesi için bağışıklık hücrelerini aktive ederek virüs yüklemesini azaltmak veya aşırı inhibitör sitokin salgılayan bağışıklık hücrelerini sitokin fırtınası inhibisyonu için baskılamak gerekmektedir. Bu nedenle, LDRT/HDR ve antiviral ilaçlar ile yaşamı destekleyici yöntemlerle kombine edilerek SARS-CoV2 ve diğer virüs kaynaklı ARDS azaltılabilir (J. J. Li, 2020).

Covid-19'a bağlı akciğer disfonksiyonu sırasında iki ana patolojik faz tanımlanmıştır (Yao et al., 2020). İlk aşama birincil antiviral etkinliğini gösterir. İnflamatuvar yanıt, bu aşamada virüs yükünü azaltmak için bağışıklık aktivitesini arttırmanın prognoza fayda sağlaması önerilir. Diğer ise ileri evre, belirgin alveoler mukus birikimi ve gaz değişim kapasitesinin sınırlandırılması ile bağışıklık aşırı reaksiyonu nedeniyle ciddi sitokin fırtınası kaynaklı endotoksik akciğer hasarları ile karakterizedir. Bu aşamada, bağışıklık baskılayıcı yaklaşımlar açısından önemle tavsiye edilmektedir (Huang et al., 2020; Thevarajan et al., 2020; Wu & McGoogan, 2020).

Thaker ve arkadaşları tarafından virüslerin, anabolik güçlenmelerinin glikoz ve glutamin içerikli ana besinleri, tüketimlerine bağlı olduğunu gösterilmişlerdir (Thaker, Rewari, & Hubbard, 2020). Bu nedenle, akciğer epitel hücrelerinde LDRT ile güçlendirilmiş mitokondriyal baskın oksijen metabolizması, virüsün hem replikasyonunu hem de yüklenmesini yavaşlatmak için biyoenerjetikler bu tür virüsün yeniden bağlanmasını engellemiş olacak. Ayrıca LDRT indüklenmiş in situ immün hücre aktivasyonu ve immün tüketimi, sitokin fırtınası şiddetini ve ARDS'yi etkili bir şekilde azaltabilir (J. J. Li, 2020) (Figür 3).



Figür 3. LDRT aracılı epitel metabolizması ve güçlendirilmiş immün hücre aktivitesi, enfekte akciğerlerdeki antivirüs ortamını koordineli olarak arttırılabilir. Enfekte virüslerin, anabolik güçlendirme için glikoz ve glutamin gibi ana besinleri tüketmeye bağlı olduğunu göstermiştir (Thaker et al., 2020). Bu nedenle, akciğer epitel hücrelerinde LDR ile güçlendirilmiş mitokondriyal baskın oksijen metabolizması, virüs replikasyonunu ve yüklemesini yavaşlatmak için biyoenerjetiklerin bu tür virüs aracılı yeniden bağlanması ile rekabet edecektir (J. J. Li, 2020).

Sonuç ve Öneri

Dünya genelinde etkili olan Covid-19 salgınının ölümcül ve hızlı yayılımı, hastalık için etkili tedavi yöntemlerinin bulunması konusunda bilim insanlarını araştırma yapmaya hızla teşvik etmektedir. Covid-19'a bağlı pnömoni hastaları için total akciğer LDRT etkinliğini araştırmak için yapılan klinik çalışmalar düşük riskli bir tedavi seçeneği sunabilecektir. LDR tedavisinin Covid-19'a bağlı ölüm oranlarını azaltma ve sağlık sistemleri üzerindeki ağır yükü hafifletme potansiyeline sahip olması da LDRT ilgiyi artırmıştır. Covid-19'a bağlı ciddi akciğer organ hasarı oluşmadan sitokin fırtınası başlangıcını ve süresini etkili bir şekilde azaltmak için, LDRT'nin sitokin fırtınası ve ARDS'yi kontroldeki potansiyel etkileri kesin olarak değerlendirilmesi için mevcut literatüre ek yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Özetlenen tüm literatürlerin sonuçlarına göre, LDRT'nin klinik iyileşme sağlayabileceği ve tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Sanmamed ve arkadaşları tarafından Covid-19 pozitif, akciğer tutulumu ve oksijen gereksinimi olan, 50 yaş üstü hastalarda faz 1/2 aşamasında yürüttükleri klinik bir çalışmada LDRT'nin bir anti-enflamatuvar etkiye sahip olduğu görülmüş ve ön sonuçlar; Covid-19 pnömonisi olan hastaları tedavi etmenin uygun olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çalışma sonunda LDRT'nin şiddetli pnömoniye iyileştirip iyileştirmedeğini belirlemek için randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır (Sanmamed et al., 2021).

Şu ana kadar Covid-19 Pnömonisine karşı kesin olarak etkili ve doğrulanmış bir tedavi yöntemi bulunmadığından dolayı ve mevcut literatür bilgisi ışığında LDRT yönteminin hem klinik öncesi hem de klinik ortamda araştırmaya ve çalışmaya değer olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- A, G. M., M, H., J, J. B., A, K. A., S, M. J. M., A, G. M., & S, A. R. M. (2020). COVID-19 Tragic Pandemic: Concerns over Unintentional “Directed Accelerated Evolution” of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) and Introducing a Modified Treatment Method for ARDS. *J Biomed Phys Eng*, 10(2), 241-246. doi:10.31661/jbpe.v0i0.2003-1085
- A, R. M., J, J. B., S, A. R. M., & S, M. J. M. (2020). COVID-19: Introducing Low Dose Radiation as an Effective Treatment for Pneumonia that Shouldn’t Induce Selective Pressure and New Mutations. *J Biomed Phys Eng*, 10(3), 247-250. doi:10.31661/jbpe.v0i0.2005-1114
- Barquinero, J. F., Barrios, L., Caballin, M. R., Miro, R., Ribas, M., Subias, A., & Egozcue, J. (1995). Occupational exposure to radiation induces an adaptive response in human lymphocytes. *International Journal of Radiation Biology*, 67(2), 187-191. doi:10.1080/09553009514550231
- Calabrese, E. J., & Dhawan, G. (2013). How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale Journal of Biology and Medicine*, 86(4), 555-570.
- Candas, D., Fan, M., Nantajit, D., Vaughan, A. T., Murley, J. S., Woloschak, G. E., . . . Li, J. J. (2013). CyclinB1/Cdk1 phosphorylates mitochondrial antioxidant MnSOD in cell adaptive response to radiation stress. *Journal of Molecular Cell Biology*, 5(3), 166-175. doi:10.1093/jmcb/mjs062
- Chavez, S., Long, B., Koyfman, A., & Liang, S. Y. (2020). Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *American Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1016/j.ajem.2020.03.036
- Chen, Y., Li, X., Tian, L., Zheng, S., Yang, S., Dong, Y., . . . Li, L. (2014). Dynamic behavior of lymphocyte subgroups correlates with clinical outcomes in human H7N9 infection. *Journal of Infection*, 69(4), 358-365. doi:10.1016/j.jinf.2014.05.006
- Crompton, N. E., & Ozsahin, M. (1997). A versatile and rapid assay of radiosensitivity of peripheral blood leukocytes based on DNA and surface-marker assessment of cytotoxicity. *Radiation Research*, 147(1), 55-60.
- Dhawan, G., Kapoor, R., Dhawan, R., Singh, R., Monga, B., Giordano, J., & Calabrese, E. J. (2020). Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiotherapy and Oncology*, 147, 212-216. doi:10.1016/j.radonc.2020.05.002
- Fairchild, A., Harris, K., Barnes, E., Wong, R., Lutz, S., Bezjak, A., . . . Chow, E. (2008). Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 26(24), 4001-4011. doi:10.1200/JCO.2007.15.3312
- Hei, T. K., Marchese, M. J., & Hall, E. J. (1987). Radiosensitivity and sublethal damage repair in human umbilical cord vein endothelial cells.

- International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 13(6), 879-884. doi:10.1016/0360-3016(87)90103-9
- Hojyo, S., Uchida, M., Tanaka, K., Hasebe, R., Tanaka, Y., Murakami, M., & Hirano, T. (2020). How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflammation and Regeneration*, 40, 37. doi:10.1186/s41232-020-00146-3
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Jin, C., Qin, L., Shi, Y., Candas, D., Fan, M., Lu, C. L., . . . Li, J. J. (2015). CDK4-mediated MnSOD activation and mitochondrial homeostasis in radioadaptive protection. *Free Radical Biology and Medicine*, 81, 77-87. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.026
- Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., . . . Shin, J. I. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*, 11(1), 316-329. doi:10.7150/thno.49713
- Klok, F. A., Kruip, M., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., . . . Endeman, H. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*, 191, 148-150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041
- Kobayashi, Y., Iwata, A., Suzuki, K., Suto, A., Kawashima, S., Saito, Y., . . . Nakajima, H. (2013). B and T lymphocyte attenuator inhibits LPS-induced endotoxic shock by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in innate immune cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(13), 5121-5126. doi:10.1073/pnas.1222093110
- Kumari, A., Simon, S. S., Moody, T. D., & Garnett-Benson, C. (2016). Immunomodulatory effects of radiation: what is next for cancer therapy? *Future Oncology (London, England)*, 12(2), 239-256. doi:10.2217/fon.15.300
- Li, H. H., Wang, Y. W., Chen, R., Zhou, B., Ashwell, J. D., & Fornace, A. J., Jr. (2015). Ionizing Radiation Impairs T Cell Activation by Affecting Metabolic Reprogramming. *International Journal of Biological Sciences*, 11(7), 726-736. doi:10.7150/ijbs.12009
- Li, J. J. (2020). Mitigating Coronavirus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome by Radiotherapy. *iScience*, 23(6), 101215. doi:10.1016/j.isci.2020.101215
- Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J., . . . Gong, Z. (2020). Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China.

International Journal of Infectious Diseases, 94, 128-132. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.053

- Liu, B., Li, M., Zhou, Z., Guan, X., & Xiang, Y. (2020). Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity*, 111, 102452. doi:10.1016/j.jaut.2020.102452
- McGovern, D., & Webb, T. (1982). Sensitivity to ionising radiation of lymphocytes from Huntington's chorea patients compared to controls. *Journal of Medical Genetics*, 19(3), 168-174. doi:10.1136/jmg.19.3.168
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & Hlth Across Speciality Collaboration, U. K. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229), 1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Moldoveanu, B., Otmishi, P., Jani, P., Walker, J., Sarmiento, X., Guardiola, J., . . . Yu, J. (2009). Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res*, 2, 1-11.
- Mortazavi, S. M. J., Kefayat, A., & Cai, J. (2020). Point/Counterpoint. Low-dose radiation as a treatment for COVID-19 pneumonia: A threat or real opportunity? *Medical Physics*, 47(9), 3773-3776. doi:10.1002/mp.14367
- Poissy, J., Goutay, J., Caplan, M., Parmentier, E., Duburcq, T., Lassalle, F., . . . Lille, I. C. U. H. C.-G. (2020). Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*, 142(2), 184-186. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
- Poortmans, P. M., Guarneri, V., & Cardoso, M. J. (2020). Cancer and COVID-19: what do we really know? *Lancet*, 395(10241), 1884-1885. doi:10.1016/S0140-6736(20)31240-X
- Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(1), 1-9. doi:10.12932/AP-200220-0772
- Qu, Y., Jin, S., Zhang, A., Zhang, B., Shi, X., Wang, J., & Zhao, Y. (2010). Gamma-ray resistance of regulatory CD4+CD25+Foxp3+ T cells in mice. *Radiation Research*, 173(2), 148-157. doi:10.1667/RR0978.1
- Rodel, F., Frey, B., Manda, K., Hildebrandt, G., Hehlhans, S., Keilholz, L., . . . Rodel, C. (2012). Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. *Frontiers in Oncology*, 2, 120. doi:10.3389/fonc.2012.00120
- Sanmamed, N., Alcantara, P., Cerezo, E., Gaztanaga, M., Cabello, N., Gomez, S., . . . Vazquez, M. (2021). Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary Report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 109(4), 880-885. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.11.049

- Schrek, R. (1947). Primary and secondary vacuoles in thymic cells exposed in vitro to X-rays. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 30(3), 203-224. doi:10.1002/jcp.1030300302
- Seki, H., Kanegane, H., Iwai, K., Konno, A., Ohta, K., Yachie, A., . . . Miyawaki, T. (1994). Ionizing radiation induces apoptotic cell death in human TcR-gamma/delta+ T and natural killer cells without detectable p53 protein. *European Journal of Immunology*, 24(11), 2914-2917. doi:10.1002/eji.1830241150
- Stoecklein, V. M., Osuka, A., Ishikawa, S., Lederer, M. R., Wanke-Jellinek, L., & Lederer, J. A. (2015). Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells. *Journal of Immunology*, 194(3), 1178-1189. doi:10.4049/jimmunol.1303051
- Tang, F. R., & Loganovsky, K. (2018). Low dose or low dose rate ionizing radiation-induced health effect in the human. *Journal of Environmental Radioactivity*, 192, 32-47. doi:10.1016/j.jenvrad.2018.05.018
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11, 1708. doi:10.3389/fimmu.2020.01708
- Teijaro, J. R., Walsh, K. B., Cahalan, S., Fremgen, D. M., Roberts, E., Scott, F., . . . Rosen, H. (2011). Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*, 146(6), 980-991. doi:10.1016/j.cell.2011.08.015
- Thaker, N. G., Rewari, A., & Hubbard, A. (2020). Future of Alternative Payment Models and Big Data Analytics in the Post-COVID-19 Era: Implications for Radiation Oncology. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 108(2), 353-355. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.06.046
- Thevarajan, I., Nguyen, T. H. O., Koutsakos, M., Druce, J., Caly, L., van de Sandt, C. E., . . . Kedzierska, K. (2020). Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*, 26(4), 453-455. doi:10.1038/s41591-020-0819-2
- Vaninov, N. (2020). In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nature Reviews: Immunology*, 20(5), 277. doi:10.1038/s41577-020-0305-6
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*, 25(3), 278-280. doi:10.1111/tmi.13383
- Walle, T., Martinez Monge, R., Cerwenka, A., Ajona, D., Melero, I., & Lecanda, F. (2018). Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 1758834017742575. doi:10.1177/1758834017742575
- Wilkins, R. C., Wilkinson, D., Maharaj, H. P., Bellier, P. V., Cybulski, M. B., & McLean, J. R. (2002). Differential apoptotic response to ionizing radiation in subpopulations of human white blood cells. *Mutation Research*, 513(1-2), 27-36. doi:10.1016/s1383-5718(01)00290-x

- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., . . . Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8(4), 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Yang, G., Kong, Q., Wang, G., Jin, H., Zhou, L., Yu, D., . . . Cui, J. (2014). Low-dose ionizing radiation induces direct activation of natural killer cells and provides a novel approach for adoptive cellular immunotherapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 29(10), 428-434. doi:10.1089/cbr.2014.1702
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., . . . Zhang, Y. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 5(1), 128. doi:10.1038/s41392-020-00243-2
- Yang, Y., Shen, C., Li, J., Yuan, J., Yang, M., Wang, F., . . . Peng, L. (2002). Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. medRxiv (2020). *Preprint*. doi, 10(2020.03), 02.20029975.
- Yao, X. H., Li, T. Y., He, Z. C., Ping, Y. F., Liu, H. W., Yu, S. C., . . . Bian, X. W. (2020). [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. Chinese Journal of Pathology*, 49(5), 411-417. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Yi, J. S., Cox, M. A., & Zajac, A. J. (2010). T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology*, 129(4), 474-481. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03255.x
- Zhong-yong, C., Wei-bin, Y., Qiang, W., & Guo-lin, L. (2020). Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19. *Drugs Clin*, 35, 417-420.

Bölüm 44

İMMATÜR APEKSLİ DİŞLERDE ENDODONTİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Melis Oya ATEŞ¹
Zeliha Uğur AYDIN²

1 Arş. Gör. , Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı melisoyaates@hotmail.com 0000-0001-6478-3479

2 Doç. Dr. , Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı zlhugur@gmail.com 0000-0002-1773-9114

1. GİRİŞ

Kök gelişimi devam eden daimi dişlerde travma, çürük, dens evaginatus, dens injavinatus gibi diş anomalileri sebebiyle dentin pulpa kompleksinin zarar görmesi sonucunda pulpada nekroz gelişebilir ve kök gelişimi sekteye uğrayabilir (**Chen et al., 2013**). Bu durumun sonucunda apikal daralım gelişmeyeceği için bu dişler immatür kalabilmektedir. Pulpal nekroz ve immatür kök gelişimi tanısı alan kalıcı dişlerde endodontik tedavi zorludur (**Byström & Sundqvist, 1981**).

Bakterileri ve yan ürünlerini içeren, pulpa dokusunun iltihaplanmasına ve fibrozuna neden olan çok faktörlü bir hastalık olan çürük, immatür nekrotik dişlerde etiyoloji sebeplerinden biridir. Kanal içindeki bakteriler elimine edilmezse, kronik iltihabi bir durum gelişebilir ve pulpa dokusunun bir kısmı canlılığını yitirebilir. Uzun süreli iltihaplanma kronikleşirse pulpanın kendini onarma yeteneği azalır ve bunun sonucunda nekroz tüm kanala yayılır (**Abbott & Yu, 2007**).

Daimi dişlerde % 33 görülme sıklığı ile yaygın görülen bir başka etiyolojik faktör ise dental travmadır (**Diangelis et al., 2012**). Travma geçirmiş dişin çevresindeki kan damarlarının yer değiştirmesi veya ezilmesi yoluyla apikal kan desteği, kısmen veya tamamen kesilebilmektedir. Apikal kan kaynağı yeniden sağlanamazsa veya yetersizse, pulpa nekroz oluşur (**Flanagan, 2014**). Gelişim sürecinde olan immatür dişe gelen orta şiddetli travma, mezenkimal kök hücrelerin uyumlu proliferasyonunu ve farklılaşmasını yönlendirerek köklerin oluşumu ve olgunlaşması için çok önemli olduğu bilinen Hertwig'in epitelyal kök kılıfına potansiyel olarak zarar verebilmektedir (**A. Diogenes & Ruparel, 2017**).

Dens invajinatus ve dens evajinatus gibi dental anomaliler de daimi dişlerin nekroz olmasında etkili olan etiyolojik faktörlerdendir. Diogenes ve ark. (**Anibal Diogenes, Henry, Teixeira, & Hargreaves, 2013**) dens evaginatus ve dens invajinatusun immatür dişlerde en sık görülen ikinci pulpa nekrozu etiyolojisi olduğunu bildirmiştir. Dens invajinatus, diş dokularının kalsifikasyonundan önce, gelecekteki pulpa odasında küçük bir diş benzeri yapı üreten, aksesuar mine organının dental papillaya invajinasyonu ile gelişen bir gelişimsel anomalidir (**Harleen Kumar, Muna Al-Ali, Peter Parashos, & David J Manton, 2014**).

Dens evaginatus ise, tipik olarak maksiller ön dişlerin vestibül veya palatinal yüzeylerinde ya da bir mandibular premoların okluzal tablasında çıkıntı şeklinde ek bir tüberkül olarak kendini gösterir. Bu diş anomalisinin insidansı nispeten nadir olmakla birlikte, oluşumu genellikle mine-dentin tüberkülünün kırılması veya aşınması ile ilişkilidir, bu durum da pulpanın ağız ortamına doğrudan açılmasına ve immatür dişlerde pulpal nekrozun hızla gelişmesine yol açmaktadır (**Rotstein I, 2019a**).

İmmatür daimi dişlerde travma veya çürüklerin neden olduğu pulpal tutulum, pulpal canlılık kaybını tetikleyebilir ve kök gelişimini doğrudan etkileyebilir, bu durum çok ince duvarlara sahip kısa köklerde daha büyük bir kırılma riski oluşturmaktadır (**Guerrero, Mendoza, Ribas, & Aspiazu, 2018**). Ayrıca açık apeksli immatür dişlerde, geleneksel endodontik tedavi teknik ve materyalleri ile tam dezenfeksiyon ve obturasyon yapılmasının mümkün olmadığı bildirilmiştir (**Murray, 2018**).

Diş hasarı tipi, kırık tipi, diş gelişimi aşaması, vitalite, nekroz veya enfeksiyon varlığı, periodontal durum, periapikal lezyonların varlığı, hasta yaşı ve hasta sağlığı gibi çeşitli faktörler rejeneratif veya geleneksel tedavi prosedürlerinin seçiminde gözden geçirilmelidir. Pulpanın canlılık durumu değerlendirildiğinde diş parsiyel olarak veya tamamen vitalse apeksogenesis tercih edilmektedir (**Frank, 1966**). Diş eğer nekroz olmuşsa apeksifikasyon, revaskülarizasyon, rejeneratif endodonti tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (**Garcia-Godoy & Murray, 2012; Iwaya, Ikawa, & Kubota, 2001; Petrino, Boda, Shambarger, Bowles, & McClanahan, 2010; Rafter, 2005**). Bu vakaların yönetiminde mevcut tedavide apeksifikasyondan rejeneratif endodontik prosedürlere doğru bir paradigma değişimi olmaktadır (**Flanagan, 2014**).

Sürekli kök gelişimini destekleyen, gelecekteki kök kırığı riskini azaltan ve tedavi edilen dişin kron / kök oranını iyileştiren tek tedavi seçeneği olan rejeneratif endodontik tedavi daha fazla klinik çalışmaya dayalı destekleyici kanıtlarla enfekte immatür kalıcı dişler için altın standart tedavi haline gelmektedir. Rejeneratif endodontik prosedürün semptomları hafifletmede etkili olmaması gibi kötü bir olasılık gelişirse, kalsiyum hidroksit veya MTA ile apeksifikasyon tedavisine başlanabilme seçeneği mevcuttur (**Flanagan, 2014**).

1.1. Apeksogenezis

Apeksogenezis, immatür vital dişlerde kök apeksinin oluşumunun tamamlanmasını hedefleyen, aynı zamanda kök kanalının apikal kısmındaki vital pulpa dokusunun canlılığını korumak için tasarlanmış bir tedavi prosedürüdür. Klinik prosedür esasen derin pulpa iltihabı olan immatür dişlerde pulpanın gelişim kapasitesini korumak için yapılan derin bir pulpotomidir. İndirekt pulpa kuafajı, direkt pulpa kuafajı, çürüğe veya travmaya bağlı ekspoz olmuş pulpanın parsiyel pulpotomi uygulanabilecek tedavi yaklaşımları arasındadır (**Berman L, 2016b; Dentistry, 2014**).

Bu prosedürün gerçekleştirildiği derinlik nedeniyle, genellikle MTA yerine kalsiyum hidroksit kullanımı tercih edilmektedir, çünkü bu seçim olası bir başarısızlık durumunda, apeksifikasyon veya pulpa rejenerasyonu gerçekleştirmek için kök kanalına yeniden girişi kolaylaştırabilmektedir. Ayrıca, apeksogenezis başarılı olursa ve kök ucu oluşumu tamamlanırsa,

geleneksel kök kanal tedavisine de başlanabilmektedir. Ancak materyal seçimindeki bu endişelerin mikroskopi ve çağdaş mikro enstrümantasyon çağında geçerli olup olmadığı belirsizdir (**Berman L, 2016c**).

1.2. Apeksifikasyon

Çürük, travma veya dental anomali nedeniyle immatür bir dişin pulpa nekrozu, kökün gelişmesini durdurabilir ve dişi ince kök kanal duvarları ve blunderbuss apeks ile bırakabilir. Apikal bir daralımın olmaması, geleneksel obturasyon yöntemleriyle bir dolum elde etmenin zorluğu nedeniyle kök kanal tedavisini zorlu hale getirir. İnce kök kanal duvarlarına sahip bir diş ise kırılmaya duyarlı hale gelmektedir (**Huang, 2009a**). Devital ve immatür dişlerde apeksin mineralize bir doku ile tıkanmasının sağlandığı apikal sızıntıyı önleyecek yapay ya da doğal bir apikal bariyer oluşturulması esasına dayanan bu tedavi yöntemi “apeksifikasyon” olarak tanımlanmaktadır (**Dentistry, 2014; Fuks, 2000**). Her ne kadar açık apeks kalsifik bir bariyer tarafından kapansa da, apeksifikasyon kökün sürekli gelişimini desteklemeyen bir tedavi prosedürüdür. Nekrotik pulpalı ve apikal periodontitisli immatür kalıcı dişler, apikal sert doku bariyeri oluşumunu indüklemek için kalsiyum hidroksit kullanılarak veya kök kanalının dolumundan önce apikal MTA plug yapılarak geleneksel apeksifikasyon prosedürleriyle tedavi edilmektedir (**S. G. Kim & Malek, 2018**).

1.2.1. Kalsiyum Hidroksit ile Apeksifikasyon

Apeksifikasyon tedavisinde geleneksel olarak en sık kullanılan materyallerden biri kalsiyum hidroksit olmuştur (**Thibodeau & Trope, 2007**). Apeksin başarılı bir şekilde kapatılması için gereken süreyi ve genel olarak bu prosedürün genel sonucunu belirlemek için Ca(OH)_2 kullanılarak geleneksel apeksifikasyon yöntemini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Heithersay (**Heithersay, 1970**), 21 hastada kalsiyum hidroksitin kök ucu kapanmasındaki etkinliğini değerlendirmiştir. 14-75 aylık takibin ardından apikal bölgede bir apikal bariyer yerine radyografik olarak ince bir kanal boşluğunun görülebildiğini göstermiştir.

Cvek (**Cvek, 1972**) ise, 55 devital daimi keser dişi apeksifikasyon yöntemiyle tedavi etmiş ve tedavi sonrası 14-21 aylık zaman diliminde 50 adet keser dişte iyileşme ve apikal kapanma olduğunu ancak kök gelişiminin devam etmediğini bildirmiştir. İyileşme oranının periapikal lezyonun çapı ve apikal foramenin genişliği ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Uzun dönemde apikal kapanma ve periapikal iyileşmenin büyük oranda elde edilebilir olduğu sonucuna varmıştır. Bununla birlikte kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyonun uzun bir süre boyunca (6-24 ay; ortalama, 1 yıl 7 ay) birden fazla ziyaret gerektirmesi ve dentinin kalsiyum hidroksite uzun süre maruz kalması nedeniyle mekanik direncinin azalması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajlar, kalsifik bariyer oluşumuna gerek

kalmadan kök ucunu kapatmak için MTA ile apikal tıkaç yönteminin tercih edilmesine yol açmıştır (Wigler et al., 2013).

1.2.2. MTA ile Apeksifikasyon

Apeksifikasyonu gerçekleştirmek için kalsiyum hidroksit kullanımı yerine günümüzde tek aşamalı bir teknik olan MTA ile apikal tıkaç yöntemi daha popüler bir tedavi yaklaşımı haline gelmektedir (Garcia-Godoy & Murray, 2012). Kalsiyum hidroksit kullanılarak yapılan geleneksel apeksifikasyon tedavisinin 6-18 ay sürmesi, bu sebeple hastanın tedaviyi yarım bırakma ihtimalinin artması, apikal tıkaç oluşturmada uzun bir süre boyunca daimi kanal dolumu yapılamaması sebebiyle diş kırığı riskinin artması gibi çeşitli sebeplerle, kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon yerini MTA kullanılarak dişin apeksinde yapay bir tıkaç oluşturulmasına bırakmaktadır (Andreasen, Farik, & Munksgaard, 2002).

MTA; biyouyumluluk, yüksek pH nedeniyle antibakteriyel etki, sert doku oluşumu sağlaması gibi çeşitli avantajlara sahiptir ve MTA dentinden biraz daha fazla opaktır (Huang, 2009a). Kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında, apeksifikasyon için MTA ile apikal tıkaç oluşumu ile daimi restorasyonun tek seansta tamamlanması sebebiyle immatür dişlerin olası kırıklarını önleyebilmekteydi (Huang, 2009a). Kalsiyum hidroksitin aksine, MTA pulpa hücre proliferasyonunu indükleyebilir ve pulpa dokusu ile biyouyumluluk gösterir. Ek olarak, MTA uzun süre boyunca yüksek bir pH sürdürür ve olağanüstü marjinal adaptasyona sahiptir (Shin, Albert, & Mortman, 2009). MTA ile tek seans apeksifikasyon, tüm bu avantajları ve kısa tedavi süresi nedeniyle klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmakla beraber, dezavantajı bu tekniğin de kök gelişiminin devamını sağlayamamasıdır (Flanagan, 2014).

Jeeruphan ve ark. (Jeeruphan et al., 2012) kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu, MTA ile apeksifikasyon veya revaskülarizasyon prosedürüyle tedavi edilen 61 tane immatür dişin tedavi sonuçlarını radyografik ve klinik açıdan değerlendirdi. Kök genişliği ve uzunluğundaki değişim yüzdesinin sırasıyla MTA ile apeksifikasyon grubuna (%0,0 ve %6,1) ve kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu grubuna (%1,5 ve %0,4) kıyasla en fazla revaskülarizasyon grubunda (%28,2 ve %14,9) olduğu bulundu. Ek olarak, revaskülarizasyon grubundaki (%100) ve MTA ile apeksifikasyon grubundaki (%95,5) dişlerin sağkalım oranı kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu grubundakilerden (%77,2) daha yüksektir. Enfekte immatür daimi dişlerin tedavisinde enfeksiyonun giderilmesinde ve kök gelişimini sürdürmek için revaskülarizasyon protokolünün olumlu cevap verdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, apeksifikasyon yaklaşımları sadece apikal kapanmayı teşvik ederken, kök gelişimine izin vermemektedir (Albuquerque, Valera, Nakashima, Nor, & Bottino, 2014). Bu nedenle açık apeksli nekrotik immatür dişlerde rejeneratif endodontik prosedürler,

kalsiyum hidroksit ve MTA apeksifikasyonu ile karşılaştırıldığında kök gelişimini ve apikal kapanmayı sağlama gibi büyük bir avantaja sahiptir **(Kontakiotis, Filippatos, Tzanetakakis, & Agrafioti, 2015)**.

Günümüzde enfekte pulpalı ve immatür açık apeksli nekrotik daimi dişleri tedavi etmeye yönelik tedavi yöntemleri, kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon prosedüründen veya MTA apikal tıkaç tekniğinden rejeneratif endodontik prosedürlere doğru bir gelişim göstermektedir. Rejeneratif prosedürler kök gelişiminin devam etmesine izin verirken, apeksifikasyonda ise bu sonucun elde edilememesi bu değişimin başlıca nedenlerindendir. Enfekte olmuş, immatür bir kalıcı dişte yetersiz kök uzunluğu ve genişliği gözlemlendiğinde, devam eden kök gelişimini desteklemek için rejeneratif endodontik prosedürlere başlamak avantajlı olacaktır. Hasta, sürekli kök gelişiminin meydana gelemebileceği konusunda uyarılmalıdır, bu durumda, apeksifikasyon tedavisine, tercihen kalsiyum hidroksit yerine MTA kullanılarak başlanmalıdır **(Flanagan, 2014)**. Tüm bu avantajları da göz önünde bulundurulduğunda immatür kök apeksine sahip daimi dişlerin fonksiyonda tutulabilmesi için rejeneratif endodontik prosedürler günümüzde en ideal yaklaşımlarından biri olarak kabul edilmektedir **(Feigin & Shope, 2017)**.

1.3. Rejeneratif Endodontik Tedavi

Rejeneratif endodonti, dentin ve kök yapıları dahil olmak üzere hasarlı yapıların yanı sıra pulpa-dentin kompleksinin hücrelerinin yerini almak için tasarlanmış biyolojik temelli prosedürler olarak tanımlanmaktadır **(Murray, Garcia-Godoy, & Hargreaves, 2007)**.

Doku rejenerasyonunun amacı (örneğin, Orijinal dokunun hem anatomisini hem de fonksiyonunu yeniden üreten yeni dokunun oluşumu) doku onarımından farklıdır (örn, fonksiyonun restorasyonu olmadan skar dokusu gibi bir yedek dokunun geliştirilmesi) **(Hargreaves, Diogenes, & Teixeira, 2013)**. Rejeneratif endodontik tedavi, genellikle kök kanalının dezenfekte edilmesini ve ardından MTA gibi biyoaktif bir malzeme ile tıkaç oluşturularak bir kan pıhtısı oluşturulması veya kök kanalına trombosit açısından zengin plazma / platelet açısından zengin fibrin verilmesini içermektedir **(Shokouhinejad, Khoshkhounnejad, Alikhasi, Bagheri, & Camilleri, 2018a)**. Rejeneratif endodontik prosedürler çok çeşitlidir. Direkt pulpa kuafajı, revaskülarizasyon, apeksogenez, apeksifikasyon ve hatta kök hücre tedavisi ve doku mühendisliğini içerebilen prosedürlerdir **(Garcia-Godoy & Murray, 2012)**.

Revaskülarizasyon terimi, parsiyel veya tamamen pulpa vaskülaritesinin yeniden kazanıldığı ve kök gelişiminin devam etmesini sağlayan dental travma literatüründen alınmıştır. Revaskülarizasyon, doku mühendisliği kavramlarını kesin olarak içermez ve iskelelerin ile büyüme faktörlerinin intrakanal dokuların rejenerasyonu sürecinde kullanılmasını önemsizleştirir.

Pulpa revaskülarizasyonu, endodontik tedavi edilen kök kanalında anjiyogenez indüksiyonunu tanımlarken, pulpa rejenerasyonu ise pulpa vaskülarizasyonunun yanı sıra fonksiyonel odontoblastların ve sinir liflerinin restorasyonu olarak tanımlanmaktadır (**Gathani & Raghavendra, 2016**). Revitalizasyon terimi ise, doğasından bağımsız olarak bu canlı dokuların tekrar kanallara ulaşması olarak tanımlanmaktadır (**H. Kumar, M. Al-Ali, P. Parashos, & D. J. Manton, 2014**).

Maturogenез terimi, sürekli kök gelişimi ve olgunlaşmasının uyarılmasına odaklanmıştır. Bununla birlikte, bu terim bu prosedürleri, vital pulpanın korunduğu, kök gelişimi ve olgunlaşmasına izin veren normal fizyolojik kök gelişimi veya apeksogenez prosedürlerinden ayırt etmez. Rejeneratif endodontik prosedür terimi revaskülarizasyonu, revitalizasyon ve maturogenезi kapsar. Doku mühendisliği kavramlarının kullanımını belirler ve bu tür prosedürlerin temel amacını, yani doku yapısına bakılmaksızın hasarlı diş yapısının yenilenmesini en iyi şekilde tanımlar (**Hargreaves et al., 2013; Law, 2013**). Bu tip prosedürler tarihsel olarak revaskülarizasyon, revitalizasyon veya rejeneratif endodonti olarak adlandırılrsa da, bu terimler rejeneratif endodonti alanı geliştikçe ortaya çıkan yeni tedavi yöntemlerini de kapsayarak pulpanın organize bir onarımını elde etmeyi amaçlayan tüm prosedürleri içerdiğinden, tek tek bu terimleri kullanmak yerine rejeneratif endodontinin daha kapsayıcı olduğu düşünülmektedir (**Anibal Diogenes et al., 2013**).

Apikal periodontitisin iyileşmesi, kök duvarlarının kalınlaşması ve / veya uzaması ve son olarak, pulpa duyarlılık testlerine olumlu bir yanıt verilmesi, rejeneratif endodontik tedavinin başarılı bir sonucu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (**Kontakiotis et al., 2015**). Apikal kanal açıklığının küçük olduğu dişlerde revaskülarizasyon zor bir seçenek olabilir (<1 mm). Çünkü apikal açıklığın boyutu, kan damarlarının pulpa dokusuna girmesini etkileyecektir. Açıklık büyüdükçe, anjiyogenezin meydana gelme olasılığı artar. Açık apeksli immatür dişler bu nedenle pulpa dokusu rejenerasyonu için en iyi adaylardır (**Huang, 2009b**).

Amerikan Endodonti Derneği (AAE)'nin 2018'deki son açıklamasına göre (**Endodontics, 2018**) rejeneratif endodontik prosedürlerin başarı derecesi, birincil, ikincil ve üçüncül hedeflere ulaşmanın mümkün olduğu ölçüde ölçülmektedir:

-Birincil hedef: Semptomların ortadan kaldırılması ve kemik iyileşmesinin kanıtı.

-İkincil hedef: Artan kök duvar kalınlığı ve / veya artan kök uzunluğu (arzu edilir, ancak belki de gerekli değildir)

-Üçüncül hedef: Canlılık testine olumlu yanıt (eğer başarlarsa, daha organize bir hayati pulpa dokusunu gösterebilir).

Devital immatür kalıcı dişlerin rejenerasyonunun/revaskülarizasyonunun kök gelişimini ve apikal kapanmayı sağlamak için etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini gösteren artan sayıda vaka raporu bulunmaktadır ancak bu tedavinin oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Klinik olarak, revaskülarize edilen dişin matürasyonunu teşvik etmek için pulpa dokusunun kanalda yeniden üretildiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, bazı hayvan ve insan çalışmaları kanallarda oluşan dokuların, periodontal ligament, sement veya kemik benzeri doku ve fibröz bağ dokusu olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar doku mühendisliğinin, genç hastaların nekrotik pulpal immatür kalıcı dişlerini tedavi etmek ve fonksiyonel dentin-pulpa kompleksini yeniden oluşturmak için daha umut verici olduğunu savunmuştur (**J. H. Kim, Kim, Shin, Park, & Jung, 2010; Lin, Ricucci, & Huang, 2014**).

1.3.1. Klinik Rejeneratif Endodontik Prosedürlere Genel Bakış

Bugüne kadar, rejeneratif endodontik prosedürler ile ilgili yayınlanmış klinik çalışmaların çoğu vaka raporları ve vaka serilerinden oluşmaktadır; bunlardan sadece biri retrospektif kohort çalışması ve rejeneratif endodonti tedavisi üzerine bir prospektif randomize klinik çalışmadır; randomize kontrollü klinik çalışma yayınlanmamıştır.

Olgu serileri, belirli bir tedavi yöntemini desteklemek için kesin kanıt sağlamasa da, gerçek hastalar üzerinde yapılma avantajına sahiptir ve bu nedenle klinik öncesi çalışmalardan daha yüksek düzeyde kanıt sağlarlar (**Berman L, 2016a**). Rejeneratif endodonti teknikleri yayınlanmış olgu sunumlarında ve olgu serilerinde değişik açılardan incelense de, dikkat çekmeye değer bazı benzer özellikleri vardır. Bildirilen hemen hemen tüm vakalar, matür dişlerde gerçekleştirilen iki yayınlanmış vaka hariç, 8 ila 18 yaş arası hastaları ve immatür apeksli dişleri içermektedir (**Paryani & Kim, 2013**). Bu nedenle, bazı yaşlarda vaka seçiminde hasta yaşı önemli bir faktör gibi görünmektedir. Çünkü genç hastaların iyileşme kapasitesi ya da kök hücre rejeneratif potansiyeli daha yüksektir. Yaşla ilgili bir diğer önemli faktör, kök gelişiminin evresidir, çünkü immatür apeksin geniş çapı, dokunun kök kanal boşluğuna doğru büyümesini teşvik edebilmekte ve apikal papilladaki mezenkimal kök hücrelerin zengin kaynağını oluşturabilmektedir. Bu dokular uyarılmış kanama basamağı sırasında muhtemelen yırtılır ve kök kanal boşluğuna verilen mezenkimal kök hücrelerin olası bir kaynağını oluşturur (**Berman L, 2016a**).

Rejeneratif prosedürün temel amacı klinik semptomların giderilmesi ve apikal periodontitisin iyileşmesidir. Kanal duvarlarının kalınlaşması ve / veya sürekli kök olgunlaşması ikincil hedeftir. Bu nedenle rejeneratif endodontik prosedürlerin ve geleneksel cerrahi müdahale içermeyen kök kanal tedavisinin birincil amacının benzer olduğu söylenebilir. Rejeneratif

endodontik tedavi ile kök kanal tedavisi arasındaki fark, önceki tedavide dezenfekte edilen kök kanal boşluğunun dışın kendi canlı dokusu ile doldurulması ve ikinci seansta kanal boşluğunun biyouyumlu maddelerle doldurulmasıdır (**Saoud, Ricucci, Lin, & Gaengler, 2016**).

Rejeneratif endodontik prosedürlerle ilgili çalışmalarda klinik protokollerde çok çeşitli farklılıklar görülmektedir. AAE tarafından kurulan “Rejeneratif Endodonti Komitesi” tarafından, 2018 yılında rejeneratif tedavi prosedürü için bazı hususlar önerilmiştir. Ayrıca, Avrupa Endodonti Derneği (ESE) 2016 yılında rejeneratif endodontik prosedürlere ilişkin bir durum değerlendirmesi yapmıştır (**Shokouhinejad, Khoshkhounejad, Alikhasi, Bagheri, & Camilleri, 2018b**). Rejeneratif endodontik tedavide en popüler kanal içi medikamentin siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin içeren üçlü antibiyotik pat (TAP) olduğu gösterilse de, ESE tarafından intrakanal bir medikament olarak renksiz bir kalsiyum hidroksit önerilmiştir. AAE ise klinik kaygılar nedeniyle TAP kullanımını önermektedir (**Shokouhinejad et al., 2018b**).

Geleneksel kök kanal tedavisinde, enfeksiyonun ortadan kaldırılması mekanik ve kimyasal yöntemlerin bir araya getirilmesiyle başarılabilmektedir. İmmatür nekrotik kalıcı dişlerin rejeneratif tedavisinde, zaten ince ve kırılğan olan kök kanal duvarlarının daha da zayıflamasını önlemek için mekanik preparasyondan kaçınılmaktadır (**Albuquerque et al., 2014**). Ancak mekanik enstrümantasyon uygulanmadığında kök kanal sisteminde biyofilm yapısı kalabilir ve kanal duvarlarının sınırlı preparasyonu sebebiyle antibakteriyel ajanlara karşı daha dirençli hale gelebilir. Bu amaçla kanal içi bakteriyel yükü azaltmak için çeşitli antibiyotik kombinasyonları önerilmiştir, ancak en yaygın olarak kullanılan siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinden oluşan üçlü bir antibiyotik pattr (**Bakhtiar et al., 2017**). Bu olumlu özelliklere rağmen, birkaç olgu raporu minosiklinin görünür kron renklenmesine neden olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, amoksisilin, sefaklor ve doksisisiklin dahil olmak üzere siprofloksasin ve metronidazol ile kombinasyon halinde minosiklin kullanılmadan antibiyotik alternatifleri önerilmiştir (Akçay, Arslan, Yasa, Kavruk, & Yasa, 2014). Kalsiyum hidroksit, kök olgunlaşması için gerekli canlı pulpa hücrelerini veya kök hücrelerini öldürme olasılığı ve pulpa kanalı kalsifikasyonuna neden olma potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir (**Flanagan, 2014**).

Kanalın son irrigasyon prosedürü olarak % 17 Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile irrije edilmesi, dentin tübüllerini açar ve intrakanal medikamentin daha fazla antimikrobiyal etkisine izin verir. EDTA aynı zamanda dentinde endojen biyoaktif sinyal moleküllerinin salınmasına katkıda bulunarak rejenerasyonu teşvik edebilmektedir (**Rotstein I, 2019b**).

1.3.2. Rejeneratif Endodontik Tedavi Protokolü

Rejeneratif endodontik prosedürlerde en güncel yaklaşım 4/1/2018 tarihinde AAE tarafından yayınlanmıştır. Rejeneratif endodontik tedavi için tavsiye edilen yaklaşım bu olmakla birlikte, hızlı gelişmeler gözlenen bir alan olduğundan, klinisyenler bu alanda yeni bulgular elde ederse tedavi protokolü aktif olarak gözden geçirilmesi gerektiği bildirilmiştir (**Endodontics, 2018**).

1.3.2.1. Vaka Seçimi

- Nekrotik pulpa ve immatür apekse sahip dişler,
- Post / core, pulpa odasından destek alarak final restorasyon gerekmeyecek dişler,
- Uyumlu hasta / ebeveyn,
- Prosedürü tamamlamak için gerekli ilaçlara ve antibiyotiklere alerjisi olmayan hastalar (ASA 1 veya 2) uygun görülmüştür.

1.3.2.2. Hasta Bilgilendirmesi

- İki (veya daha fazla) randevu verilebileceği,
- Antimikrobiyallerin tedavide kullanılabileceği,
- Kök/ kron renklenmesi olabileceği, tedaviye yanıt alınamayabileceği, ağrı ve enfeksiyon oluşabileceği gibi olası yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir.
- MTA apeksifikasyonu, tedavi yapılmaması, çekim gibi tedavi alternatifleri

hakkında bilgi verilmelidir (**Endodontics, 2018**).

1.3.2.3. İlk Randevu

- Lokal anestezi, rubber dam izolasyonu ve giriş kavitesi açılması.
- Periapikal alana irrigasyon solüsyonlarının ekstrüzyonunu en aza indiren bir irrigasyon sistemi kullanarak 20 ml NaOCl ile bol, nazıkçe irrigasyon yapılmalıdır (örn; Kapalı uçlu ve yandan açılan enjektör veya EndoVac ile). Geleneksel endodontik tedavide kullanılan daha düşük NaOCl konsantrasyonları tavsiye edilir (% 1.5 NaOCl (20 mL / kanal, 5 dakika) ve daha sonra apikal dokulardaki kök hücrelere sitotoksisiteyi en aza indirmek için kök ucundan yaklaşık 1 mm geride konumlandırılmış irrigasyon iğnesi ile salin veya EDTA (20 mL / kanal, 5 dakika) ile irriye edilir. Paper point ile kanallar kurutulur. Kök kanallarına kalsiyum hidroksit veya düşük konsantrasyonda TAP yerleştirilir. TAP kullanılıyorsa:

1) Pulpa odasına renklenme riskini en aza indirmek için bir Dentin Bonding Ajan uygulanmalıdır.

2) 1: 1: 1 konsantrasyonda siprofloksasin: metronidazol: minosiklini 1-5 mg/ml miktarda kanala uygulanır. TAP dış renklenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Minosiklin olmayan ikili antibiyotik pat (DAP) veya minosiklin yerine diğer antibiyotikleri kullanmak (örn; klindamisin, amoksisilin, sefaklor) bir başka olası alternatiftir.

Klinisyenler, çalışmaların daha yüksek konsantrasyonlarda TAP / DAP kullanılarak yapıldığını göz önünde bulundurmalıdır, ancak kısıtlı çalışmalar nedeniyle şu anda daha yüksek konsantrasyon önerisi yapılamamaktadır.

- TAP kullanılıyorsa, mine sement sınırının altında kaldığından emin olunmalıdır.

- 3-4 mm cavit, intermediate restoratif materyal, cam iyonomer veya başka geçici bir restoratif materyal ile kapatılmalıdır. Hasta 1-4 hafta sonra çağırılmalıdır (**Endodontics, 2018**).

1.3.2.4. İkinci Randevu

- Dişin ilk seanstaki tedaviye yanıtı değerlendirilmelidir. Kalıcı enfeksiyon semptomları varsa, antimikrobiyal veya alternatif antimikrobiyal ile ek tedavi süresini düşünülmalıdır.

- Vazokonstriktörsüz % 3 mepivakain ile anestezi, rubber dam izolasyonu, dişe 20 ml % 17 EDTA ile bol irrigasyon yapılmalıdır. Paper point ile kurutulmalıdır.

- Fazla enstrümantasyon (eğge, explorer) ile kanal sisteminde kanama yaratılır (tüm kanalın kanla doldurulması amacıyla apikal foramenlerin 2 mm ötesinde bir K tipi eğeyi döndürerek indüklenir). Kan pıhtısı oluşturmaya bir alternatif, trombosit açısından zengin plazma (PRP), trombosit açısından zengin fibrin (PRF) veya otolog fibrin matrisinin kullanılmasıdır (**Endodontics, 2018**).

- Kanama mine sement sınırında 3-4 mm restoratif materyale izin verecek düzeyde durdurulur.

- Gerekirse ve beyaz MTA kullanılıyorsa kan pıhtısının üzerine CollaPlug , Collacote , CollaTape gibi emilebilir bir matris yerleştirilmelidir.

- 3-4 mm'lik bir cam iyonomer tabakası MTA üzerine yerleştirilir ve 40 saniye boyunca hafifçe ışınlanır. MTA renk değişikliği ile ilişkilendirilmiştir. MTA'ya alternatifler (biyoseramikler veya trikalsiyum silikat simanlar [örneğin, Biodentin (Septodont, Lancated, PA, ABD), EndoSequence BC RRM-Fast, Brasseler, ABD] estetik kaygının olduğu dişlerde düşünülmalıdır.

- Anterior ve premolar dişlerde Collatape / Collaplug kullanılmalı ve 3 mm kalınlığında renklenmeye sebep olmayan bir restoratif materyalle restore edilmeli ve ardından kompozitle kapatılmalıdır.

▪ Molar dişlerde Collatape / Collaplug kullanılmalı ve 3 mm MTA ile restore edilmelidir ve ardından rezin modifiye cam iyonomer veya kompozitle kapatılmalıdır (**Endodontics, 2018**).

1.3.2.5. Takip

- Klinik ve radyografik inceleme yapılır.
- Ağrı, yumuşak dokuda şişlik veya sinüs yolu (genellikle birinci ve ikinci randevular arasında görülür) bulunmamalıdır.
- Apikal radyolusensinin azalması, (genellikle tedaviden 6-12 ay sonra gözlenir).
- Kök duvarlarının artan genişliği, (bu genellikle kök uzunluğundaki belirgin artıştan önce görülür ve genellikle tedaviden 12-24 ay sonra ortaya çıkar).
- Artan kök uzunluğu,
- Pozitif pulpa canlılık testi yanıtı beklenmektedir.
- İlk 2 yıldan sonra yıllık takip önerilmektedir.
- CBCT, ilk değerlendirme ve takip ziyaretleri için şiddetle tavsiye edilmektedir (**Endodontics, 2018**).

KAYNAKÇA

- Abbott, P. V., & Yu, C. (2007). A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. *Aust Dent J*, 52(1 Suppl), S17-31. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.tb00522.x
- Akcay, M., Arslan, H., Yasa, B., Kavruk, F., & Yasa, E. (2014). Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization. *J Endod*, 40(6), 845-848. doi: 10.1016/j.joen.2013.09.019
- Albuquerque, M. T., Valera, M. C., Nakashima, M., Nor, J. E., & Bottino, M. C. (2014). Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res*, 93(12), 1222-1231. doi: 10.1177/0022034514549809
- Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol*, 18(3), 134-137. doi: 10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x
- Bakhtiar, H., Esmaeili, S., Fakhr Tabatabayi, S., Ellini, M. R., Nekoofar, M. H., & Dummer, P. M. (2017). Second-generation Platelet Concentrate (Platelet-rich Fibrin) as a Scaffold in Regenerative Endodontics: A Case Series. *J Endod*, 43(3), 401-408. doi: 10.1016/j.joen.2016.10.016
- Berman L, H. k. (2016a). *Cohen's Pathways of the Pulp* (11th Edition ed.). Louis, Missouri.: Elsevier.
- Berman L, H. k. (2016b). *Cohen's Pathways of the Pulp* (11th Edition ed.). Louis, Missouri.: Elsevier.
- Berman L, H. k. (2016c). *Cohen's Pathways of the Pulp* (11th Edition ed.). Louis, Missouri.: Elsevier.
- Byström, A., & Sundqvist, G. (1981). Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. *Scand J Dent Res*, 89(4), 321-328. doi: 10.1111/j.1600-0722.1981.tb01689.x
- Chen, X., Bao, Z. F., Liu, Y., Liu, M., Jin, X. Q., & Xu, X. B. (2013). Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report. *J Endod*, 39(5), 719-722. doi: 10.1016/j.joen.2012.12.023
- Cvek, M. (1972). Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. I. Follow-up of periapical repair and apical closure of immature roots. *Odontol Revy*, 23(1), 27-44.
- Dentistry, A. A. o. P. (2014). Guideline on pulp therapy for primary and immature permanent teeth. Retrieved 18.09.2018, from https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/bp_pulptherapy.pdf
- Diangelis, A. J., Andreasen, J. O., Ebeleseder, K. A., Kenny, D. J., Trope, M., Sigurdsson, A., . . . Tsukiboshi, M. (2012). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental

- injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol*, 28(1), 2-12. doi: 10.1111/j.1600-9657.2011.01103.x
- Diogenes, A., Henry, M. A., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics*, 28(1), 2-23.
- Diogenes, A., & Ruparel, N. B. (2017). Regenerative Endodontic Procedures: Clinical Outcomes. *Dent Clin North Am*, 61(1), 111-125. doi: 10.1016/j.cden.2016.08.004
- Endodontics, A. A. o. (2018). AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. Retrieved 4/1/2018, from https://f3f142zs0k2w1kg84k5p9i1o-wpengine.netdna-ssl.com/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2018/06/ConsiderationsForRegEndo_AsOfApril2018.pdf
- Feigin, K., & Shope, B. (2017). Regenerative Endodontics. *J Vet Dent*, 34(3), 161-178. doi: 10.1177/0898756417722022
- Flanagan, T. A. (2014). What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Aust Endod J*, 40(3), 95-100. doi: 10.1111/aej.12087
- Frank, A. L. (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc*, 72(1), 87-93. doi: 10.14219/jada.archive.1966.0017
- Fuks, A. B. (2000). Pulp therapy for the primary and young permanent dentitions. *Dent Clin North Am*, 44(3), 571-596, vii.
- Garcia-Godoy, F., & Murray, P. E. (2012). Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dent Traumatol*, 28(1), 33-41. doi: 10.1111/j.1600-9657.2011.01044.x
- Gathani, K. M., & Raghavendra, S. S. (2016). Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J (Isfahan)*, 13(5), 379-386. doi: 10.4103/1735-3327.192266
- Guerrero, F., Mendoza, A., Ribas, D., & Aspiazu, K. (2018). Apexification: A systematic review. *J Conserv Dent*, 21(5), 462-465. doi: 10.4103/jcd.jcd_96_18
- Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod*, 39(3 Suppl), S30-43. doi: 10.1016/j.joen.2012.11.025
- Heithersay, G. S. (1970). Stimulation of root formation in incompletely developed pulpless teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 29(4), 620-630. doi: 10.1016/0030-4220(70)90474-3
- Huang, G. T. (2009a). Apexification: the beginning of its end. *Int Endod J*, 42(10), 855-866. doi: 10.1111/j.1365-2591.2009.01577.x

- Huang, G. T. (2009b). Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Regen Med*, 4(5), 697-707. doi: 10.2217/rme.09.45
- Iwaya, S. I., Ikawa, M., & Kubota, M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol*, 17(4), 185-187. doi: 10.1034/j.1600-9657.2001.017004185.x
- Jeeruphan, T., Jantararat, J., Yanpiset, K., Suwannapan, L., Khewsawai, P., & Hargreaves, K. M. (2012). Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. *J Endod*, 38(10), 1330-1336. doi: 10.1016/j.joen.2012.06.028
- Kim, J. H., Kim, Y., Shin, S. J., Park, J. W., & Jung, I. Y. (2010). Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *J Endod*, 36(6), 1086-1091. doi: 10.1016/j.joen.2010.03.031
- Kim, S. G., & Malek, M. (2018). Regenerative endodontics: a comprehensive review. *51*(12), 1367-1388. doi: 10.1111/iej.12954
- Kontakiotis, E. G., Filippatos, C. G., Tzanetakakis, G. N., & Agrafioti, A. (2015). Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod*, 41(2), 146-154. doi: 10.1016/j.joen.2014.08.003
- Kumar, H., Al-Ali, M., Parashos, P., & Manton, D. J. (2014). Management of 2 teeth diagnosed with dens invaginatus with regenerative endodontics and apexification in the same patient: a case report and review. *J Endod*, 40(5), 725-731.
- Kumar, H., Al-Ali, M., Parashos, P., & Manton, D. J. (2014). Management of 2 teeth diagnosed with dens invaginatus with regenerative endodontics and apexification in the same patient: a case report and review. *J Endod*, 40(5), 725-731. doi: 10.1016/j.joen.2013.10.030
- Law, A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Pediatric dentistry*, 35(2), 141-152.
- Lin, L. M., Ricucci, D., & Huang, G. T. (2014). Regeneration of the dentine-pulp complex with revitalization/revascularization therapy: challenges and hopes. *Int Endod J*, 47(8), 713-724. doi: 10.1111/iej.12210
- Murray, P. E. (2018). Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy. *Front Bioeng Biotechnol*, 6, 139. doi: 10.3389/fbioe.2018.00139
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*, 33(4), 377-390. doi: 10.1016/j.joen.2006.09.013

- Paryani, K., & Kim, S. G. (2013). Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *J Endod*, 39(7), 929-934. doi: 10.1016/j.joen.2013.04.029
- Petrino, J. A., Boda, K. K., Shambarger, S., Bowles, W. R., & McClanahan, S. B. (2010). Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod*, 36(3), 536-541. doi: 10.1016/j.joen.2009.10.006
- Rafter, M. (2005). Apexification: a review. *Dent Traumatol*, 21(1), 1-8. doi: 10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x
- Rotstein I, I. J. (2019a). *Ingle's Endodontics* (7th Edition ed.). North Carolina, USA.
- Rotstein I, I. J. (2019b). *Ingle's Endodontics* (t. Ed.ition Ed.). North Carolina, USA.
- Saoud, T. M. A., Ricucci, D., Lin, L. M., & Gaengler, P. (2016). Regeneration and Repair in Endodontics-A Special Issue of the Regenerative Endodontics-A New Era in Clinical Endodontics. 4(1). doi: 10.3390/dj4010003
- Shin, S. Y., Albert, J. S., & Mortman, R. E. (2009). One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *Int Endod J*, 42(12), 1118-1126. doi: 10.1111/j.1365-2591.2009.01633.x
- Shokouhinejad, N., Khoshkhounejad, M., Alikhasi, M., Bagheri, P., & Camilleri, J. (2018a). Prevention of coronal discoloration induced by regenerative endodontic treatment in an ex vivo model. *Clin Oral Investig*, 22(4), 1725-1731. doi: 10.1007/s00784-017-2266-0
- Shokouhinejad, N., Khoshkhounejad, M., Alikhasi, M., Bagheri, P., & Camilleri, J. (2018b). Prevention of coronal discoloration induced by regenerative endodontic treatment in an ex vivo model. 22(4), 1725-1731. doi: 10.1007/s00784-017-2266-0
- Thibodeau, B., & Trope, M. (2007). Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatr Dent*, 29(1), 47-50.
- Wigler, R., Kaufman, A. Y., Lin, S., Steinbock, N., Hazan-Molina, H., & Torneck, C. D. (2013). Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod*, 39(3), 319-326. doi: 10.1016/j.joen.2012.11.014

Bölüm 45

**TİROİDİN YER KAPLAYICI KİTLESEL
LEZYONLARININ TANISINDA, TEK
BAŞINA ULTRASONOGRAFİNİN
YETERLİLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Aylin ARSLAN¹

¹ Uz. Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Hast. Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tıptaki gelişmeler teknik ilerlemeler ile paralellik içindedir ve zaman geçtikçe çok daha güvenilir tanı yöntemleri belirlenmektedir. Radyoloji teknik ilerlemelerden ve elektronik gelişmelerden en çok yararlanan branşlardan birisidir. Noninvaziv,kolay uygulanabilen,tanıya büyük yardımları dokunacak ultrasonografi tetkikleride bir çok hastalığın teşhisinde ön plana geçmiştir.

ULTRASONOGRAFİ

USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde,sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanır. Cihazın probunda bulunan kristaller,elektrik akımını ses dalgaları halinde çevirerek dokulara gönderir. Vücutta sesin yayılma hızı hava ile dolu alanlarda 330 m/sn,yağ dokusunda 1459 m/sn, suda 1480 m/sn,kasta 1580 m/sn, kemikte ise 4080 m/sn dir. Her dokunun sesi yansıtma yeteneğini sesin o dokudaki yayılma hızı belirler. Yansıyan ses dalgaları (eko) probdaki kristaller tarafından elektrik akımı haline çevirerek bilgisayarca değerlendirilir ve siyahtan beyaza doğru değişen renk tonları halinde ekranda görüntü haline çevrilir. Örneğin kalsifiye ve fibrotik dokular sesi ençok absorbe ettiğinden ve dolayısıyla fazla yansıttığından,beyaz ve beyaza yakın görünürken sesi az yansıtan ve absorbe eden kistik yapılar siyah (anekojen),sesin bir kısmını yansıtan,bir kısmını yansıtmayan yapılar ise siyah beyaz arası bir renkte (hipoekojen) olarak görünürler.

Us görüntüsünün netliği cihazın dokudaki farklı iki ekoyu ayırabilme ve bunları en iyi şekilde ekrana aktarabilme yeteneğine bağlıdır.Dokuya gönderilen sesin frekansı arttıkça rezolüsyon iyileşirken sesin dokudaki penetrasyonu azalır.Diğer bir değişle sesin dokudaki absorbsiyonu artar.

Tiroitte yeterli penetrasyon ve optimal rezolüsyon sağlanabilmesi için lineer tarzda ses frekansı yüzeyel dokulara yönelik olan 5-15 megahertz (MHz) üretebilen problar gerekmektedir. İstmus 10-15 Mhz,lobların anterior bölgeleri 7,5 MHz, derin posterior kısımları ise 5 MHz ile daha iyi görüntülenir.

TİROİDİN NORMAL GÖRÜNÜMÜ

Tiroit,her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş,USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görünür.Uzun ve zayıf kişilerde lobların ortalama uzunluğu en fazla 7-8 cm, kalınlığı 1 cm civarındadır. Obez kişilerde uzunluk 5 cm,kalınlığı ise 2 cm civarındadır.Büyümüş tiroit (guatr) denebilmesi için Amerikan standartlarına göre kalınlığı 2 cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre 1,7 cm'nin üzerinde olması gerekir. Avrupa standartı Türkiye için daha uygundur.

USG'nin tiroitte kullanılma alanları

-Tiroidin boyutlarının volümünün ve ağırlığının belirlenmesi:
Tiroidin boyutları büyük guatrılar hariç tam olarak belirlenebilir. T4 süpresif tedavisi uygulanacak hastalarda, bezin başlangıç volümünün bilinmesi daha sonraki izlemelerde tedavinin etkinliğini belirleyebilir. Benzer şekilde varolan nodüllerin boyutları da izlenebilir. Bezin ağırlığının bilinmesi ise radyoaktif iyot tedavisi yapılacak hastalarda (Graves hastalığı) radyoaktif iyot dozunun saptanmasını sağlar.

-Palpasyonda tek nodül bulunan olgularda başka nodüllerin olup olmadığının saptanması:

-Tiroidin ve nodüllerin eko yapısının belirlenmesi.

-Tiroidin ve nodüllerin etrafındaki dokularla olan ilişkilerinin ortaya konması

-Boyunda patolojik olabilecek lenf düğümlerinin belirlenmesi

TİROİT PATOLOJİLERİ

Konjenital Patolojiler

-Tiroidin hemigenezinde, Tiroidin hipoplazilerinde, Ektopik tiroit dokusu ve dil kökü ile kalp arasındaki bir bölgede görülebilir. Ancak en sık rastlanan ve USG ile en iyi görüntülenebilen lingual tiroitlerdir. Genellikle çapı 2 cm'yi aşmayan izoekoik nodül formunda olup kolloidal kistlere bağlı olarak daha da büyük olabilir.

EDİNSEL PATOLOJİLER

Benign Patolojiler

Difüz ve Nodüler Guatr

Tiroidin en sık rastlanan patolojisi dir. USG' de ilk dikkati çeken bulgu tiroidin boyutlarındaki artışıdır. Difüz büyümelerde boyut artışı ve eko yapısında kabalaşma dışında bulgu saptanmaz.

Nodüller, eko yapısına göre klasik olarak solit nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Solit nodüllerin yaklaşık %70'i tiroit parankim ekosu ile aynı ekoda (izoekoik nodül), %20-25'i parankimden daha düşük ekoda (hipoekoik nodül), %5-7'si ise parankimden daha düşük ekoda (hipoekoik nodül) olarak görülürler. Kistik yapıdaki nodüller ise ekosuzdur (anekoik nodül). Bunların dışında, USG'de psödo nodül ismini alan yapılar da görülebilir. Bu yapılar sınırları düzensiz ve parankimden tam olarak ayırt edilemeyen hipoekoik alanlar olarak tanımlanır.

USG ile elde edilen bazı bulgular nodulun malign, bazı bulgular ise benign olabileceğini düşündürür.

İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüller genellikle benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon ve düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite şansı fazla iken, düzenli kenara sahip ve etrafında ince bir halo (hipoekoik band) içeren nodüllerin benign olma olasılığı daha fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir.

Sintigrafide, soliter soğuk veya hipoaktif görülen nodülde, USG oldukça yararlı bilgiler verebilir.

Bir çalışmada, histolojik olarak malignite saptanmış soğuk nodüllerin %70'i USG'de solit, %26'sı ise kistik yapıda görülmüştür. Diğer bir değişle sintigrafide soğuk, USG'de solit olarak görülen nodüllerin yaklaşık %30'unda malignite vardır.

Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)

Hipertiroidizmin en sık nedenidir. USG'de gri skalada tiroidin uniform büyümesi ve parankim ekosunda kabalaşma (homojenite kaybı) gözlenir. Genellikle nodul saptanmamasına karşın, çeşitli ekolarda tek veya multiple nodüller görülebilir. Bu nodüllerin çoğu sintigrafide soğuk veya hipo aktif nodül şeklindedir.

Adenom

%5-10 oranında rastlanır. USG'de çoğunlukla sınırları düzgün hipoekoik soliter nodül şeklinde görülür ve mikrokalsifikasyon içermezler.

Tiroiditler

Subakut ağrılı tiroidit:

Subakut granümatöz tiroidit (SGT) adı verilen bu hastalık klinik olarak 4 evreden oluşmaktadır. Başlangıçta tiroit segmentel olarak tutulduğundan USG'de tutulum olan bölge parankimden zor ayırt edilir. Bu bölgede parankimde hipoekoik (washed out) alanlar görülür. Hastalık ilerledikçe bu alanlar artar ve arada kalan sağlam parankim nedeniyle psödonodüler yapı ortaya çıkar.

SGT'nin USG ile izlenmesi tedaviye yanıtı belirleyebilir. Psödonodüllerin çapları izlenerek hastalığın prognozu önceden saptanabilir ve tedavi yönlendirilebilir.

Kronik tiroiditin en sık görülen şekli Hashimoto tiroiditidir. Riedel tiroiditin görülme sıklığı ise çok azdır.

Erken devresinde düzensiz kontürlü hipoekoik nodüler görünüm vardır. RD'de nodülleri delip geçen vasküler hatlar görülür. Bazen difüz parankimal tutulum vardır. Son evrelerde bez küçülerek konturları düzensiz ve eko yapısı fibrozise sekonder heterojen hal alarak, atrofik görünüm sergiler.

Malign patolojiler

Papiller karsinom

USG’de %90 oranında hipoekoik ve sınırları düzensiz nodül şeklinde görülür. Nodüllerin %85’inde mikrokalsifikasyon olması, yine aynı tarafta servikal lenfadenopati (LAP) saptanması tanıyı kolaylaştırabilir. Çapı 1 cm’den küçük hipoekoik nodül ve servikal LAP bulunursa mikrokarsinomdan şüphelenilmelidir.

Foliküller Karsinom

Hastaların çoğunda uzun süreden beri var olan guatrda büyüme yada yeni sert nodül gelişme öyküsü vardır. Nodüllerin %60’ı izoekoik, % 40’ı ise hipoekoik karaktededir. Nodüllerin düzensiz ve lobüle konturlu olması, çevre dokulara invazyon göstermesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Medüller Karsinom

Medüller karsinom olan nodüllerin büyük kısmı hipoekoik olup kalın periferik halo içerir ve % 80-90’ında mikrokalsifikasyon saptanır. Papiller kansere göre daha büyüktür ve lenf düğümü metastazı daha sıktır. Total tiroidektomi ile tedavi edilen medüller kanserlerinin postoperatif izlenmesinde serum kalsitonin düzeylerinin ölçümü yanında USG ile lokal rekürrens varlığı saptanabilmektedir.

İndiferansiye Karsinom

USG’de hipoekoik, düzensiz konturlu ve çevre dokulara invazyon gösteren nodüller şeklinde görülür.

Lenfoma

Tiroitte görülen lenfomaların çoğu non-Hodgkin lenfomadır. %70-80’i kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve hipotiroidizmi olan olgularda ortaya çıkar. USG’de nekrotik alanlar içeren, büyük lobüle konturlu hipoekoik nodüller veya multiple milimetrik çapta hipoekoik nodüller olarak görülebilirler.

TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Tiroit sintigrafisi, tiroit nodüllerin araştırmasında radyoizotop sintigrafisi rutin olarak kullanılmaktadır. Tiroit sintigrafisinde Tc99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır.

Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde iyot 123 dür. Ancak maddenin temin edilmesi zor olup fiyatı oldukça yüksektir. I-131’in en önemli özelliği hem tanı hem de tedavide kullanılmasıdır. Özellikle metastaz taramasında ve metastazların tanısında etkindir. Hipertiroidizm (Graves hastalığı ve toksik nodül) tanı ve tedavisinde gittikçe artan oranda kullanılmaktadır.

Günümüzde tiroit sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc-99m'dir. Daha az radyasyon yapması,nükleer tıp merkezlerinde her zaman bulunabilir olması yarı ömrünün düşük olması ve ucuzluğu en önemli avantajıdır.

ANATOMİ

Erişkinlerde 20-30 gr. Ağırlığındaki tiroid bezi, sağ ve sol lob ile ikisini birleştiren istmus'dan oluşur. "H" harfine benzer. Her lob trakeanın lateralinde olup posteolateral kesimlerde karotid arter ve internal jugular venlerle sınırlanmıştır. Koni şekilli üst polter tiroid kıkırdağın alt kısmını yuvarlak olan alt polter ise 3. Ve 4. Trakea halkalarını kısmen örter konumdadır. Tiroid bezinin anterolateralinde sternokleidomastoid, omohioid kasları bulunur.

Arterleri

Tiroid 4 arter tarafından beslenir. Bunlar; Subklavyan arterlerin tiroservikal trunkuslarından çıkan iki adet inferiortiroid arteri, eksternal carotid arterden çıkan iki adet süperior tiroid arteri, bazen ortadan çıkan tiroideaimae arteridir.

Venleri

Tiroidin yüzeyinde ve trakeanın yüzeyinde pleksus oluştururlar. Bu pleksustan üst orta ve alt venler çıkar. Bunlar internal jugular ven ile sol anonim vene dökülürler.

Lenfatikleri

Bu lenfatikler torastik ve saü lenfatik kanal ile birleşirler.

Sinirleri

Üst, orta ve alt servikal ganglionlardan sinirlerini alır (76).

Histoloji

Folikülde 3 tip hücre mevcuttur.

- a) Follikül hücreleri
- b) Parafolikül hücreleri
- c) Kolloit hücreleri

Fizyoloji

Endokrin bez olan tiroid bezi, tiroid hormonunun sentezi, depolanması ve sekresyon yolu ile normal vücut metabolizmasını,büyümeyi ve gelişmeyi kontrol etmektedir.

Folikül hücrelerinde kolloit bulunur. Hücre aktivitesi artınca kolloid azalır.Parafoliküler hücreler tirokalsitonin salgılar.Normalde tiroid içersinde T3 ve T4 oranı yaklaşık 10'dur. Periferik kanda T3 ortalama 120 ng/dl, T4 ortalama 500 ng/dl dir.Normal serumda T3 T4 oranı 65/1 dir.

Tiroit Hormonu Etkileri

- a) Karbonhidrat metabolizması : Hepatik glikojenolizi artırır.
- b) Protein Metabolizması: Amino asit transportunu arttırarak protein sentezini arttırır.
- c) Lipid metabolizması : Lipid sentezi ve yıkını artırır. Net etkisi serum kolesterol ve triaçilgliserol düzeylerini azaltmak olur.

TİROİD HASTALIKLARININ TEŞHİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

- 1)Fizik muayene
- 2)Fonksiyon testleri
- 3)Termografi
- 4)Konvansiyonel radyografi
- 5)Lenfanjiografi
- 6)Anjiografi
- 7)Bilgisayarlı tomografi
- 8)NMR
- 9)İnce iğne biyopsisi
- 10) Sintigrafi
- 11) Ultrasonografi

1.Fizik Muayene

- a)İnspeksiyon
- b)Palpasyonla tiroidin büyüklüğü

2.Fonksiyon testleri

- a)Bazal metabolizma
- b)Kasların relaksasyon zamanını ölçmek
- c)Kan kolesterol seviyesi
- d)İyot bağlama
- e)TSH ile uyarma

- f) TBH ile uyarma
- g) T3 süpresyon testi
- h) TSH serum düzeyi belirlenmesi
- i) Serum T4 konsantrasyonu
- j) Serbest tiroksin indeksi (FT4I)
- k) Serbest tiroksin (FT4)
- l) Serbest tiroidotironin (FT3)
- m) Tiroit antikorları araştırmaları

3.Termografi

Bu yöntem ile tiroid lezyonlarında hipertitoidi vakalarında organ sınırlarına uygun ısı artışı bulunmuştur.

4.Konvansiyonel Radyografi

Konvansiyonel radyografiler tiroid tümörlerinin çevre organ invazyonlarını tanımda yardımcı olmaktadır.

5.Anjiografi

Kateterizasyon ile madde verilir. Bu yöntem ile %90 doğru tanı konulabilir.

6.Lenfanjiografi

Bu inceleme ile tiroid bezi ve servikal ganglionlar görüntülenir.

7.Bilgisayarlı Tomografi

Tiroid incelemelerinde lezyonun sınırlarını, kalsifikasyon ve kistik dejenerasyon alanlarını göstermede yardımcı olur. Çevreye yaptığı bası ve komşu dokularla ilişkisini, toraks içine doğru ilerlemiş ise ilerleme derecesini cerrahi operasyona kolaylık açısından belirler. Mediastinal aberran tiroid dokularının tespitinde bu yol ile mümkün olmaktadır.

8.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB, tiroid soliter nodüllerinin tanısında başlıca kullanılan yöntemdir. Yanlış- negatiflik %1-5 , yanlış pozitiflik ise %1-5 arasında % e duyarlılık ile özgüllük ise %83 ve %92 olarak bildirilmektedir.

Sitolojik analizde saptanan hücreler 4 ana katagoride değerlendirilir: 1-habis 2-selim 3-süpheli 4- yetersiz materyal.

Süpheli lezyonlar genellikle İİAB grubunda %5 -25 oranında rastlanan bir durumdur. Özellikle folliküler ve Hürthle hücreli neoplazilerde sıkça

rastlanır. %5-15 oranında saptanan yetersiz materyal sonucunda İİAB tekrarlanmalıdır.

9.Ultrasonografi

Tiroid glandının sonografik olarak incelenmesi sırasında hasta sırt üstü yatmış, boynu açık ve gergin durumda olmalıdır. Muayene edilecek boyun derisi üzerine görüntü kalitesini boarak etkili olan hava ortamını yok etmek üzere jel sürülür. Jel özel olarak hazırlanmış ve antiallerjik yapıdadır.

Ultrasonografide Saptanan Tiroid Patolojileri

A.Kist: Milimetrik çaptaki basit kistler, yüksek rezolüsyonlu aygıt ve problemler ile saptanabilir. Düzgün ve belirgin sınırlara sahip olup iç ekodan yoksundurlar. Bu tip kistlerin çoğunda neden hemorajidir.

B.Adenom: Hipoekojen görünümünden hiperekojen görünümüne kadar oluşan büyük değişkenlik gösteren adenomlar mevcuttur. Genellikle çevresinde bir ‘halo’ izlenir. Hipoekoik alanlar, genellikle kistik dejenerasyon ve kanama sonucudur ve sınırları belirgin değildir. Bu belirgin olmayan sınır görünümü dejenerasyonu basit kistten ayırmada yardımcıdır. Adenomların periferinde kalsifikasyonlar bulunabilir.

C.Multinodüler Guatr : Bütün gerçek adenomların bir çok özelliğine sahiptir. Lezyonun solid bölümünün ekosu; normal tiroid ekosuna benzer. Nodüller içersinde değişik derecede kistik dejenerasyon ve kalsifikasyon bulunabilir.

D.Diffüz Guatr: Tiroid glandının hacmi normalden fazla olup parankimeko yapısı normal olarak değerlendirilen diffüz guatr vakalarıdır.

E.Karsinom: Tiroid kanserleri genellikle normal tiroid dokusuna göre daha düşük ekojeniteye sahip alanlar oluştururlar.

Histolojik olarak folikül büyüklüğü ile ekojenite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ekodan fakir bölgeler mikrofoliküler, aynı ekojenite gösterenler normofoliküler veya makrofoliküler yapıdadır.

Malign lezyonlar çoğunlukla solid yapıda ve hipoekojen alanlardır. Tiroid karsinomlarında bahsedilen kriterlere dayanarak ultrason tanı değeri %74 olarak bildirilmektedir.

F.Tiroid: Tiroid bezinin eko yapısının tüm olarak azalması ile karakterizedir. Bezde büyüme oluşur. Kronik inflamasyona bağlı olarak parankim ekosu heterojen özellik kazanır.

10.Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, tiroid nodüllerinin araştırmasında radyoizotop sintigrafisi rutin olarak kullanılmaktadır.

Solid nodüller: Genellikle en fazla rastlanan nodül türüdür.Genel kural olarak 8mm'nin altındaki nodüllerde sintigrafik yorum yapmak son derece riskli, 6mm'nin altındakilere ise imkansızdır.Bu önemli kuralın göz önünde tutulması kaydı ile solid nodüller sintigrafik tutulumlara göre üç grupta incelenirler.

Hipoaktif (soğuk) nodüller :Bu nodüllerde, nodülün olduğu bölgedeki tutulum normal parankima tutulumuna göre azalmış (genelde çentik şeklide) olarak izlenir.Sintigrafide, bu şekilde azalma izlendiğinde “soğuk alan” yorumu yapılır.

En büyük çapı 15mm üstünde, ağrısız, immobil ultrasonografide konturları düzensiz ve hipoekojen, sintigrafide ise çentik şeklinde hipoaktif bir alan olarak görülen nodülün kanser riski oldukça yüksektir.Bu bulgulara ek olarak boyunda lenfadenopati olmasında maligniteyi destekler.

Normoaktif Nodüller: Bu nodüllerin olduğu bölgedeki tutulum, diğer parankim tutulumuna göre tamamen aynıdır.

Hiperaktif Nodüller: Tiroidin fonksiyonlarına etki eden nodüllerdir. Bu nodüllerdeki tutulum diğer parankim tutulumuna göre artmış olarak izlenmektedir.Sintigrafik görüntülerde böyle bir net artma izlendiğinde ancak “ sıcak alan” yorumu yapılabilir.Sıcak nodüller 3 aşamalı bir gelişim gösterebilirler; ilk aşamada nodülün biyokimyasal olarak ötiroittir..İkinci aşama olarak hipertiroidizm belirtileri yavaş yavaş ortaya çıkabilir.Bu evreye pretoksik evre denir.Üçüncü aşamada ise biyokimyasal olarak hipertiroidizm yerleşmiştir. Bu evreye toksik evre denir.

Mikst Tip Nodüller

Hiper, Hipo veya Normoaktif olabilirler.

SONUÇ

Günümüzde kullanılan yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazlarında, son yıllarda elde edilen büyük teknolojik gelişmeler, bu yöntemi tiroit hastalıklarının tanısında ilk uygulanacak metodlardan biri haline getirmiştir. Bunun yanında ultrasonografinin, boynun ekstra tiroidal lezyonlarını (lenfadenopati,neoplazmaları) teşhiste çok büyük değeri olduğu belirtilmiştir. Tiroit patolojilerini tanısında ultrasonografinin üstünlüğü,herşeyden evvel organı kesit olarak görünür hale getirmesinden kaynaklanmaktadır.

Ultrasonografide glandın büyüklüğü, konturları,eko yapısı,parankim homojenitesi belirlenebilmektedir.Bez içinde saptanan lezyonun büyüklüğü , konturları,şekli,iç eko yapısı, kistik dejenerasyon alanları ve kalsifikasyonlara ait görünümmler ayırt edilebilmektedir. Lezyonun gland çevresindeki damar yapıları ile olan ilişkisi gösterilebilmektedir.

Glandın büyüklüğü, iç eko yapısı, konturları, lezyonların sınır ve eko yapıları ile kistik yada solid ayrımlarını ultrasonografik olarak ayırdedebilmekteyiz.

Sintigrafi, lezyonun aktivitesini değerlendirmede üstünlük taşımaktadır. Sintigrafide I-131 ve Tc99m gibi radyoizotoplar kullanılmakta olup ,sintigrafi invazif bir yöntemdir.

Ultrasonografi sintigrafiye göre noninvaziv olması nedeni ile daha avantajlıdır.

Sintigrafi lezyonun iç yapısı hakkında fikir vermez ve hipoaktif nodüllerde iyi huylu,kötü huylu ayrımında yardımcı olmaz. Nodülün hipofonsione olması malignite açısından ancak uyarıcı özellik taşımaktadır.

Ultrasonografide ,solid lezyonlarda hipoekojen iç yapı, halo' nun görülmemesi, kesintili halo, düzensiz ve silik kontur gibi belirtilerin kötü huylu lezyonların habercisi olduğu saptanmıştır.Ultrasonografi ile tiroit bezindeki kitlenin çevre doku ile ilişkisi ve çevrede oluşturduğu deplasmanlar kolaylıkla tesbit edilebilmektedir.Ayrıca ultrasonografik olarak tiroid glandının hacmi basitçe hesaplanmaktadır.

Böylece sonografi belirli aralıklarla yapılan tetkiklerle tedavi sonucu hakkında da çok değerli bilgiler vermektedir.

Gebelik sırasında tiroid hastalıklarının incelenmesinde sonografi büyük kolaylıklar sağlanmaktadır. Çalışmamızın sonucunda; ultrasonografinin tiroid nodüllerinin aktivitesi hakkında bilgi vermediği,non invazif yöntem olması nedeni ile gebelerde ve çocuklarda rahatlıkla uygulanabiliyor olduğu teşhisdeki doğruluk değerinin tiroid sintigrafisine göre üstünlüğü ve ultrasonografinin tek başına yeterli bir teşhis yöntemi olduğu sonucuna vardık.

Ultrasonografi, tiroid bezinin yapısı, boyutları, simetrisi, nodülün varlığı ve özelliklerinin saptanması bakımından oldukça yararlı ve detaylı bilgi veren bir tetkik yöntemidir.Lezyon aktivitesi hakkında bilgi vermemektedir.

Tiroidin ultrasonografik tetkiki, radyoaktif madde verilerek yapılan sintigrafiye göre daha kolay ve noninvazif bir inceleme yöntemidir. Bu özelliklerinden dolayı çocuklar ve gebelerde rahatlıkla uygulanabilir.

Sintigrafi tek boyutlu düzlemde bilgi vermektedir.Ultrasonografide ise kesit anatomisi, komşuluklar ve iç yapı hakkında üç boyutlu bilgiler elde edilebilmektedir.

BULGULAR

Çalışmalarımıza dahil edilen 75 vakanın yaşları 19 ile 72 arasında değişmekte idi (ortalama yaş 45). Hastaların 64'ü (%75) kadın, 19'u (%25) erkek idi. Hastaların büyük çoğunluğu kadın (%75) idi.

	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Toplam
Erkek	1	2	1	3	1	1	2	11
Kadın	20	10	10	5	7	8	4	64

Araştırmalarımıza dahil ettiğimiz 75 hastadan sonografik olarak 10 hastaya kist, 4 hastaya Dif. Hiperplazi, 5 hastaya Malignite şüphesi olan kitle, 1 hastaya Abse, 56 hastaya Folliküler Adenom tanısı konmuştur.

USG

Kist	10
Diffüz Hiperplazi	4
Malignite şüphesi olan kitle	3
Apse	1
Solüter nodül	30
MNG	27
TOPLAM	75

Sonografik olarak kanser teşhisi konan 3 hastadan tamamının histopatolojik sonucu papiller CA olarak gelmiştir.

Ultrasonografik tanısı solüter nodül olan 30 vakanın 15'inin patolojik sonucu foliküler adenom olarak gelmiştir.

Sintigrafik olarak 23 (MHN) hasta multinodüler guatr, 50'si soliter nodül (THN), 2'ü diffüz hiperplazi tespit edildi.

Multinodüler Guatr	Soliter Nodül	Diffüz hiperplazi	Toplam
23(%30,6)	50 (%2,6)	2(%2,6)	75

Vakaların 5'inin patolojik tanısı TiroidCA olup bunlardan 5'i papillerCA olarak tespit edildi.

	USG	Sintigrafi	Patoloji
Diffüz Hiperplazi	4(%5,33)	2(%2,66)	10
Kist	10(%13,33)	10(%13,33)	10
Malignite şüphesi olan kitle	3(%4)	2(%2,66)	3
Apse	1(%1,33)		
Soliter nodül	30(%40)	38(%50,66)	23
MNG	27(%36)	23(%30,66)	27 MNG + 2 PapillerCA

26 hastaya BSL, 25 hastaya totale yakın lobektomi, 14 hastaya total tiroidektomi operasyonu yapılmıştır. Hastaların hastanede kalış süresi 1-6 gün arasında değişmekteydi.

Bu tespitlerden hareketle aşağıdaki tablolar elde edilmektedir

	USG	SİNTİGRAFİ	PATOLOJİ
MNG	27(%93,10)	23(%79,31)	29

	USG	SİNTİGRAFİ	PATOLOJİ
Diffüz Hiperplazi	4(%40)	2(%20)	10

	USG	SİNTİGRAFİ	PATOLOJİ
Malignite imajı veren kitle	3(%60)	2(%40)	5

Sintigrafi olarak incelediğimiz vakalarda 2 hastaya diffüz hiperplazi tanısı konmuş, bunların birinin sonografik ve histopatolojik olarak teyid edilmiştir.

Ultrasonografik olarak adenomlar çevreden az ekolu bir zon ile (halo) ayrılırlar. Halo histolojik olarak kapsül ve peri kapsüller hücre infiltrasyonu olarak belirtilmektedir. Halo kalınlığı 1-3mm arasında değişmektedir. Halo sığ daha çok benig adenomlarda görülmektedir. Azda olsa kanserlerde nodül çevresinde halo ya rastlanmaktadır.

Peri nodüler ekosuz halo nun iyi huylu lezyonlarının karakteristik bulgusu olduğu hassasiyeti tarafından belirtilmiş, ancak çeşitli çalışmalarda kanser vakalarında da aynı ultrasonografik bulgunun saptanması, halo yu iyi huylu lezyonların belirtileri arasından çıkarmaktadır. Halo nun tam ve kesintili olması üzerinde durulmuştur. Kötü huylu lezyonlarda heriki görünümde rastlanmaktadır. Solbiati ve arkadaşları kötü huylu lezyonların %14 ünde halo saptamıştır. Bizim çalışmamızda iyi huylu vakaların bir tanesinde kesintili halo, diğerlerinde düzenli halo saptanmıştır.

Kistik bölgeler ultrasonografik olarak ekosuz alanlar olarak belirlenir. Düzgün konturlu ve iç ekolarının bulunmaması basit kistlerde görülür. Hemorajik kistler parsiyel kistik görünüm vermektedir. Hızlı gelişen hemorajik yapılar merkezde sonolüsent bir alan, iç septasyonlar ve dzersiz bir sınır vermektedir. Solit nodüllerde kistik dejenerasyon alanları eko içermeyen alanlar olarak belirlenmektedir. Simeone ve arkadaşları solüd nodüllerde nodülün %50'inden fazla kistik dejenerasyon alanı içeren lezyonların oranı %16 olarak bildirilmiştir. Bu oran bizim çalışmamızda %19 dur.

Çalışmamıza dahil edilen 75 vakanın yaşları 19 ile 72 arasında değişmekte idi. Hastaların 64'ü kadın, 19'u erkek idi. Hastaların büyük çoğunluğu kadın ve kadınların çoğunu ev hanımları teşkil etmekteydi. Literatürde tiroid hastalıklarının meslek grubuna göre özel bir ayrımı yoktur.

İncelediğimiz vakalarda patolojik olarak diffüz hiperplazi tespit edilen hastaların ultrasonografide 4’ünde sintigrafide 2’sinde diffüz hiperplazi saptanmış olup, diğer 6 vakanın ultrasonografisinde MNG,sintigrafide de 8’inde MNG tespit edilmiştir.

Patolojik olarak solüter nodül olarak saptanan 23 vakanın USG de 30’unda sintigrafide 38’inde solüter nodül tespit edilmiştir.Bu sonuçta ultrasonografinin sintigrafiye göre yanılma payının daha az olduğu görülmüştür.

Patolojik olarak malignite imajı veren % vakanın USG ‘de 3’ünde sintigrafide 2’sinde maligniteyle uyumlu kitle imajı saptanmıştır.

Patolojik olarak MNG saptanan 29 hastanın ultrasonografide 27’sinde,sintigrafide 23 ‘ünde MNG gelmiş olup diğer vakaların ultrasonografide 2’sinde solüter nodül, sintigrafide de 6’sında solüter nodül görülmüştür. Bunun sonucu olarak ultrasonografinin sintigrafiye göre yanılma payının az olduğu görülmüştür. Ultrasonografide 1 hastada apse tanısı konulmuş ve istatistik olarak değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

USG	
Kist	10
Diffüz hiperplazi	4
Malignite şüphesi olan kitle	3
Apse	1
Solüter nodül	30
MNG	27
TOPLAM	75

Bu çalışmamızda karşılaştırdığımız tanı yöntemlerinden sintigrafi,ultrasonografi ve histopatolojik sonuçların birbiri ile ilişki ve üstünlükleri tespit etmede,istatistik metod olarak ‘‘khi-kare’’yöntemi uygulanmaktadır.

Khi-Kare Yöntemi:

		A		T
		+	-	
B	+	a	b	
	-	c	d	
	T			

- A VE B Karşılaştırılan tanı yöntemleri
- a.....A VE B DE pozitif (+) bulgular
- b.....A’da negatif (-),B’de pozitif (+) olgular
- c.....A’da pozitif,B’de negatif olgular
- d.....A VE B’de negatif çıkan olgular
- T.....TOPLAM

Sonuçlar serbestlik derecesi (sd) 1 için X tablosundaki değerler ile karşılaştırıldı. Bulunan değer $p=0,05$ deki değerden küçük ise; $P>0,05$ yani grup lar arasındaki farkın önemsiz olduğunu göstermektedir. $P < 0,05$ bulunduğunda ise gruplar arası fark önemli olmaktadır.

SİNTİGRAFİK VE ULTRASON TANI SONUÇLARININ İSTATİSTİK METOD İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Diffüz Hiperplazi

	U/S		T
	+	-	
	1	0	1
-	2	72	74
T	3	72	75

$x^2 = 2$

$P>0,05$

Fark Önemsiz

Multinodüler:

		U/S		T
		+	-	
<u>Sint.</u>	+	27	3	30
	-	0	45	45
	T	27	48	75

$x^2 = 3$

$P>0,05$

Fark Önemsiz

KAYNAKLAR

- 1- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med*;98:363-9,1998.
- 2- Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage. Comparison of placebo with L-throxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet*;336:193-7,1998
- 3- Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *The Endocrinologist*;1:194-202,1999.
- 4- Celani MR. Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic benign multinodular goitre. *Exp. clin. endocrinol*;101:326-32,1999.
- 5- Cheung PSY, Lee MJH, Boey JH. Throxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. *World J Surg* ; 13:818-22,1998.
- 6- Cooper DS. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol metab*;80:331-4, 1999.
- 7- Duh QY, Clark OH. Factors influencing in the growth of normal and neoplastic thyroid tissue. *Surg Clin North Am*; 67:281-8,1998.
- 8- Edmonds C. Treatment of sporadic goitre with thyroxine. *Clin Endocrinol*;36:21-3,1999.
- 9- Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. *Trends Endocrinol metab*;5:365-9,1999.
- 10- Gharib H. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid nodules : advantages, limitations and effect. *Mayo clin proc*; 69:44-9,1999.
- 11- Koh KBH, Chang KW. Carcinoma in multinodular goitre. *Br J Surg*; 79:266-7,1998
- 12- Kraimps JL, Marechaud R, Gineste D et al. Analysis and prevention of recurrent goitre. *Surg gynecol obstet*;176:319-22,1998.
- 13- McHenry CR, Piotrowski JJ. Thyroidectomy in patients with marked thyroid enlargement: airway management, morbidity and outcome. *Am surg*; 60:596-91
- 14- Roller HD, Goretzki P. Management of goitre and thyroid nodules in an area of endemic goitre. *Surg Clin North Am*;76:233-50,1998.
- 15- Rosen IB, Provias JP, Walfish PG. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. *Surgery* ;100:606-13,1998.
- 16- Studer H, Gerber H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goitre. In: Braverman LE, Utiger RD: *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. 1107-13, Philadelphia, JB Lippincott, 1999.

- 17- Tan GH Gharib H,Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonografi. Arch intern med;155 2418-23,2000.
- 18- Tezelman S, Clark OH. Current management of thyroid cancer. Adv surg;27 191-221-32,1999.
- 19- Van herle Aj, Rich P,ljung BME et al. The thyroid nodule.Ann intern med;99:221-32,1999.
- 20- Cady B, Cohn K,Rossi RL,et AL. The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma. Surgery;998-993,1998.
- 21- Cady B, Rossi S, Silverman M, et al. Further evidence of the validity of risk group definition indifferentiat thyroid carcinoma. Surgery 98:1171-1178,2000.
- 22- Cark OH,Duh QY. Thyroid cancer. Med clin north am 75 :211-234,1999.
- 23- Cohn KH, Backdahl M, Forsslund G, et al. Biologic considerations and operative strategy in papillary thyroid carcinoma: Arguments against the routine performance of total thyroidectomy. Surgery ;96:957-970,2000.
- 24- Crile G jr,pontius KI,Hawk,WA. Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland .surg gynecol obstet;160:409-413,1999.
- 25- DeGroot LJ, Kaplan EL,Mc cormick M, et al. Natural history treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J clin Endocrinol Metab ;71 414-424,2001.
- 26- Duh QY clark OH. Factors influencing the growth of normal and neoplastic thyroid tissue. Surg Clin North Am;67:281-298,1999.
- 27- Hay ID,Grant CS van Heerden JA, et al. Papillary thyroid micxocardinoma : study of 535 cases observed in a 50 years period. Surgery ;112:1139-1147,1998.
- 28- Hughes CJ,Shaha AR, shah JP ,et al. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid:a matched pair analysis. Head neck; 18:127-132,1998.
- 29- Jossart GH clark OH. Well differentiated thyroid cancer . Curr probl surg 31:935-1012,1999.
- 30- Mazzaferri EL,Young RL, Oertel JE et al. Papillary thyroidcarcinoma : A 10 years follow up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J med 70 :511-518,1998.
- 31- Nishiyama, RH bigos T Goldfarb WB et al. The efficacy of simultaneous fine needle aspiration and large needle biopsy of the thyroid gland. Surgery :100:1133-1137,1999.
- 32- Noguchi S, murakami N: The value of lymph node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. Surg clin North am; 67:252-261,1998.

- 33- Schroder DM, chambors a France Cj. Operative strategy for thyroid cancer; is total thyroidectomy worth the price? Cancer ;58:2320-2328,1999.
- 34- Shah JP, loree TR, Dharker d , et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. Am j surg 164: 658-661,1999.
- 35- Shaha AR , lore TR shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. Surgery 119: 1131-1138,1998.
- 36- Starnes HF, BROOKS dc PİNKUS gs ET AL. Surgery for the tiroid carcinoma. Cancer:55:1376-1381,1999.
- 37- Thompson NW, Nishiyama RH, Harness JK. Thyroid carcinoma : current contraversies. Curr probl surgery :25 5-67,1999.
- 38- Carnell NE. Wilber JF. Primary hypothyroidism. İn bardin CW. Current therapy in endocronology and metabolism 5th ed. St.louis CV mosby p 82,1999.
- 39- Ewins DL, Mc Gregor AM. Medical aspects of thyroid disease.in lynn j.bloom SR surgical endocronoly. Oxford England Butterworth Heinemann ltd. 1998.
- 40- Fremann R , rosen H and thysen B. Incidence of thyroid dysfunction in an unselected postpartum population. Arch intern med ;146:1361-1364,1998.
- 41- Gorman CA duick DS , woolner LB and Wahner HW. Transient hyperthyroidizm in patients with lym-phocytic thyroiditis. Mayo clin proc: 53 359-365,1998.
- 42- Hay id thyroiditis A clinical update mayo clin proc:60:836-843,2000.
- 43- Holm LE, Bloomgren H and Lowhagen t. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. 312:601-604.1998.
- 44- Jansson R, Bernander S, Karlsoon A , et al. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period J clin endocrinol metab:58: 681-687,1999.
- 45- Knecht H, Saremashlanı P hedinger C. Immunohisto chemical findings in hashimoto thyroiditis ,focal lymphocytic thyroiditis and thyroiditis de Qervain: comparative study.Histopathol:393:215.1999.
- 46- Miyauchi A, matsukura F, Takai SI et al. Piriform sinus fistula A route of infection in acute suppurative thyroiditis. Arch. Surg 116: 66,1999.
- 47- Nikolai,TF, Turney SL and roberts RC. Postpartum lymphocytic thyroiditis: Prevalence, clinical course and long term follow up. Arch intern med 147: 221-224.1999.
- 48- Portman L Hamada N, Anti thyroid peroxidase in patients with autoimmune thyroid disease : possible identity with anti microsomal antibody. 1001,1998.
- 49- Tkai S-I, Miyauchi A, matsuura F, et al. Internal fistula as a route of infection in acute suppurative thyroids . Arch surg 116 66 1998.

- 50- Vitug AC and Goldman JM silent thyroiditis evidence of a geographic variations in frequency. *Arch intern med* 145 473 475,2000.
- 51- Volpe R. Autoimmune thyroiditis JB in Braverman LE, Utiger RD. *The thyroid*, 6th ed. Philadelphia JB 921, 2001.
- 52- Weetman AP, and McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: Developments in our understanding. *Endocr Rev*:5:309 355,1999.
- 53- Abdel-Nabi H Folko, JM Olsen, J.O, Freimains A.K : Solitary cold thyroid nodule cost – ineffectiveness of ultrasonography. *South med* 77 : 1146-1154 1998.
- 54- Ailen, FH, Krook PM : ultrasonography demonstration of a thyroid Ca within a benign cyst. *Am J.* 104 : 132,1999.
- 55- Ashcraft M W Van herle A.J management of thyroid nodules : History and physical examination blood test X-ray test and ultrasonography. *Head neck surg* 3 216-246.1999.
- 56- Ashcraft MW Van herle AJ. Management of thyroid Nodules : 11. Scanning techniques, Thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. 297.1999.
- 57- Bachrach, L.K Daneman D, et al. Use of ultrasound in childhood thyroid disorders *J. Pediatr* 103.547,2000.
- 58- Bergeron T head and neck imaging C.V. Mosby company S: 491-523,toronto 2000.
- 59- Blum. M. Reede D.L seltzer T.F et al. : Computerized axial tomography in the diagnosis and management of thyroid and parathyroid disorders. *The American Journal of the medical sciences* 287: 34-39,1999.
- 60- Börner, W ultraschallgezielte schilddrüsenbiopsie. *DMW.* 110 1183, 1998.
- 61- Brateman L, shawker T.H Conca D.M : potential hazard to ultrasonography from previously administered radio nuclides. *Radiology* 134:479,1999.
- 62- Braverman J silver CE needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Laryngoscope* 94 38 42 1999.
- 63- Brunn, J block U ruf bos kunze v.l : volumetrie der lappen mittels real time sonographie. *DMW.* 106. 1388,1999.
- 64- Butch RJ someone Jf mueller Rp : Thyroid and parathyroid Ultrasonography. *Radiology clinics of north america* 23 : 57-71,1998.
- 65- Carrol, BA, Asymptomatic thyroid nodules : incidental sanografic detection *AJR* 133 499 501.1999.
- 66- Clark D.H greenspan F.S : Evaluation of solitary cold thyroid nodules by echography and thermography. *The American Journal of Surgery.* 130. 206-211,1999.

- 67- Frank T. Albers G . Kramer Hansen. Differen zieertes autonomes adenom und thyroiditis im ultraschallbild. Röntgen str. 127. 107-110.1999.
- 68- Gabien R.B : Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule. Radiol. Clin north Am 17 . 543,1998.
- 69- Griffies W.S Abel M.E Donegan E : The role of fine needle aspiration in the thyroid nodule . Laryngoscope98 :1103-1106,1998.
- 70- Gutekunst L.R smolarek H wachter W et al : Struma epidemilogic. Dtsch. med 110 : 50 -54 ,1999.
- 71- Hagen ansert : High resolution ultrasonography od super ficial structures. Laura schorzman. Texbook of diagnostic ultrasonography. 2nd ed. Louis mobysy. 239-283.1999.
- 72- Hles jellings pussel :The role of ultrasond in tumor diagnostic.London:pitman medical 1999.
- 73- Hamberger B, ghabib H, melton L.J : Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. A.M . J med 73 : 381-385,1998.
- 74- Hamnurger J.I : Solitary autonomously fonctioning the roid lesion : Diagnosis clinical features and pathogenetic considerations. Am J med 58: 740 ,2000.
- 75- Hardy, JD The thyroid gland. Rhoads texbook of surgery, 5th et philedesphya 680 1999.
- 76- Hassani , S.N bard : Evaluation of solid thyroid neoplasm by gray scale and real time ultrasonography : the "halo" sign. Ultrasound med 4 : 323,1998.
- 77- Hay, I.D Reading C.C, Charboneu J.W : High- Resolution real time ultrasonography and unsuspected micronodular thyroid disease. The lanset. 323,1998.
- 78- Hegedus L. Perrild H, poulsen et al. : The determination of thyroid. Volume by ultrasound and its relationship to baby weight,age and sex in normal subjects.56 : 260 .1998.
- 79- Labhort, A , Thorn G : Clinical endocronolgy theory and practice, second edition.S 285-302. Springer verlag. Berlin,1999.
- 80- Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi, Adnan İşgör; 975-94796-1-3;2000.

Bölüm 46

UTERUS KORPUSUNUN MALİGN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİNİN GÜNCEL HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI VE EVRELEMESİ

*Seda Duman ÖZTÜRK¹ **

Gupse TURAN²

1 Uzm. Dr. , Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. sedadmn08@gmail.com ORCHID ID: 0000-0001-9113-1580

* Bu derlemede, Dr. Seda Duman Öztürk'ün 2019 yılı "Uterus Sarkomlarının Güncel Literatüre Göre Yeniden Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi" adlı uzmanlık tezinin genel bilgileri yer almaktadır. (Danışman: Prof. Dr. Sevgiye K. Özkara).

2 Dr. Öğr. Üyesi , Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
gupseturan@hotmail.com ORCHID ID: 0000-0002-4207-2833

Giriş

Uterus korpusunun sarkomları (USlar), sık görülmeyen, agresif seyir ile karakterize malign mezenkimal tümörleridir. Uterus sarkomları, uterus korpusunun malign tümörlerinin % 3-9'unu ve tüm jinekolojik malignitelerin yaklaşık % 5'ini oluşturur (Barquet, 2019). Bu tümörler düşük prevalanslarına rağmen saldırganlıkları, kötü prognozları ve yüksek ölüm oranları nedeniyle dikkati çekmektedir. Spesifik olmayan belirti ve semptomları nedeniyle, USlar genellikle şüpheli bir leiomyom için ameliyattan sonra, daha sık olarak ileri aşamada teşhis edilir. Adjuvan tedavileri takip eden cerrahi, US'lar için ortak olmakla birlikte, metastazın erken ortaya çıkması ve tümörlerin radyo- ve kemoterapiye yüksek direnci nedeniyle, zayıf etkinlik göstermektedir.

Son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Komitesi (FIGO) evrelemesine göre, USlar saf mezenkimal tümörler (leiomyosarkom, endometriyal stromal sarkomlar ve andiferansiye uterin sarkom) ve mikst tümörler (karsinosarkom ve adenosarkom) olarak kategorize edilirler (Tablo 1).

Bu derlemede, epidemiyolojik ve etiyolojik faktörlerden başlayarak, klinik, histopatolojik ve moleküler özellikler, ayırıcı tanı ve prognostik özelliklerin üzerinden geçilip; nihayet geleneksel ve yeni terapötik yaklaşımlara ulaşılarak, sistematik olarak her bir US tipi, patolog bakış açısıyla sunulmaktadır.

Korpus Uteri Mezenkimal Dokusu

Mezenkim, hücreler arası matriks adı verilen bir lif ve sıvı ağına gömülü, gevşek şekilde paketlenmiş mobil hücrelerden oluşur. Mezenkimal hücreler, oval çekirdekli ve kıt sitoplazmalı, iğsi şekillidir. Mezenkimal hücrelerin gevşek yapısı, kolayca göç etmelerine izin verir. Dahası, embriyogenez ve fetal gelişim sırasında, pluripotent yapıları, onları çok çeşitli yapılara farklılaştırabilir: kemik, kıkırdak, diş, kan hücreleri, kan ve lenfatik damarların endoteli ve düz kas.

Mezenkimal doku, mezodermal germ tabakasından türemiştir ve embriyogenez sırasında erken oluşur. Mezenkimal hücreler ayrıca özel bir ektodermal yapı olan nöral krestten de türemiştir. Kanser hücre dizilerinde, hücreler yavaş yavaş epitelden iğsi şekle değişir (*EMT: Epithelial-to-mesenchymal transition*) ve fibroblastik histomorfoloji kazanır. Bu süreç sırasında epitelyal belirteçlerin ekspresyonu azalır ve hücreler aşamalı olarak mezenkimal belirteçler kazanır (Bilyk, 2017). Bu mezenkimal karakter, tümör hücrelerinin ayrışmasını, bazal membranın proteolitik sindirimini, vasküler invazyonu ve dolaşımdaki hücrelerin uzak bölgelere göçünü kolaylaştırır.

Mezodermal kökenleri nedeniyle sarkomlar histopatolojik ve sitogenetik heterojenite ile karakterizedir. Sarkomların histopatolojik sınıflandırması doku farklılaşmasına göre yapılır. Homolog US'lar, normal olarak uterusu bulunduran düz kas, endometrial stroma, vasküler ve fibröz doku gibi mezenkimal dokuları ifade eder. Heterolog US'lar ise, kırık, kemik, iskelet kası ve yağ gibi uterusu yabancı mezenkimal dokuları içerir.

Tümörlerinin DSÖ 2014 Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hücre farklılaşması ve büyüme paternine dayanarak, uterusun mezenkimal tümörleri için ayrı bir histopatolojik sınıflandırma önermektedir. Böylece, uterin mezenkimal neoplaziler, düz kas tümörleri ve endometrial stromal tümörler olarak gruplandırılmıştır. Uterin düz kas tümörleri, myometriyumda ortaya çıkan ve düz kas farklılaşması gösteren hücrelerden oluşan, iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar olarak tanımlanır. Bunlar arasında benign leiomyoma, belirsiz malignite potansiyeline sahip düz kas tümörü (STUMP) ve leiomyosarkom (LMS) listelenmiştir (Tablo 1). Endometrial stromal tümörler, uterin endometrial stromadan kaynaklanan tüm neoplazileri kapsar: endometrial stromal nodül (ESN), endometrial stromal sarkomlar (ESS) ve andiferansiye uterin sarkom (AUS) (Tablo 1). Günümüzde karsinosarkom (KS), Müllerian adenosarkom (AS) ile birlikte endometriyal karsinomun dediferansiye / metaplastik bir formu olarak kabul edildiğinden, “mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler” arasında yer almaktadır (Rizzo, 2019).

Uterus sarkomları, uterus kas tabakası ve bağ dokusunun nadir görülen tümörlerinin heterojen bir grubudur ve mevcut Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre, malign mezenkimal tümörler, malign mikst epitelyal-mezenkimal tümörlerden ayırt edilirler ve aşağıdaki antiteleri içerirler: leiomyosarkom, düşük dereceli endometriyal stromal sarkom (DD-ESS), yüksek dereceli endometriyal stromal sarkom (YD-ESS), andiferansiye uterin sarkom (AS), adenosarkom, rabdomyosarkom ve malign tip perivasküler epitelioid hücreli tümör (Thiel, 2018).

Tablo 1. *Uterus Mezenkimal Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması (DSÖ, 2014).*

Korpus Uteri Mezenkimal Tümörleri	Düz Kas Tümörleri	Leiomyom (LM)
		Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü (STUMP)
		Leiomyosarkom (LMS)
	Endometrial Stromal Tümörler	Endometrial stromal nodül (ESN)
		Endometrial stromal sarkom (ESS) (Düşük dereceli ESS ve Yüksek dereceli ESS)
		Andiferansiye uterin sarkom (AUS)

En sık görülen histopatolojik alt tipler US vakalarının %60'ında leiomyosarkomlardır (LMS) ve bunu %20–25 ile endometrial stromal sarkomlar (ESS) izlemektedir. Andiferansiye uterin sarkomlar (AUS) ve perivasküler epitelioid hücre neoplazmı (PEComa) ve rabdomyosarkomlar dahil olmak üzere saf heterolog sarkomlar gibi kalan alt tipler daha az sıklıkta görülür (Barquet, 2019; El-Khalfaoui, 2014). Malign mikst Müllerian tümörler (MMMT) ve adenosarkomlar (AS) da geleneksel olarak, bu tümörlerle birlikte tartışılmaktadır.

Korpus uteri mezenkimal tümörleri tarihsel olarak düz kas veya endometriyal stromal neoplazmalar olarak sınıflandırılmıştır. Ancak son zamanlarda moleküler tekniklerin uygulanması ile, farklı genetik anormallikler ve klinikopatolojik özelliklere sahip çok sayıda lezyon tanımlanmıştır. Yeni tanımlanan uterin sarkom alt tipleri arasında COL1A – PDGFRB füzyonlarının yanı sıra, BCOR genetik anormallikleri olan YDESSlar, NTRK yeniden düzenlemeli fibrosarkom benzeri uterin sarkomlar ve, SMARCA4 mutasyonlu andiferansiye uterin sarkomlar bulunur. Miksoid ve epitelioid LMSların alt gruplarında da yeni PLAG1 ve PGR füzyonları tanımlanmıştır (Momeni-Boroujeni, 2020).

DSÖ 2003 sınıflandırması, sitolojik atipi temelinde tanınan sadece iki endometrial stromal sarkom kategorisi içermekteydi: düşük dereceli endometriyal stromal sarkom (DD-ESS) ve andiferansiye endometriyal sarkomlar (AES). Farklı klinik davranış, morfolojik ve genetik özelliklere sahip çok çeşitli heterojen tümörler, “AES” kategorisinin çok geniş olduğunu göstermiştir. 2012 yılında, bu YD-EES'lerin sitogenetik ve moleküler biyolojisindeki gelişmeler, mevcut DSÖ sınıflandırması (2014) ile yüksek dereceli endometrial stromal derivasyonun kötü huylu bir tümörü olarak tanımlanan ayrı bir ESS grubu olarak yeniden sınıflandırmaya yol açmıştır. Yuvarlak hücre morfolojisi bazen düşük dereceli bir iğsi hücre bileşeni ile ilişkilendirilir ve YWHAE-NUTM2 yeniden düzenlemesine yol açan t(10; 17) ile karakterize edilir. 2018'in sonlarında DSÖ sınıflandırmasında, tek tip ancak kesin nükleer atipi, myometrial invazyon ve DD-ESS ile AES arasında bir klinik davranışa sahip hücreler ile karakterize edilen üçüncü ESS grubu da tanıtılmıştır. Mevcut DSÖ sınıflandırmasında (2014), endometrial stromal tümör ailesi içindeki dört kategori: endometrial stromal nodül, düşük dereceli endometrial stromal sarkom, yüksek dereceli endometrial stromal sarkom ve andiferansiye uterin sarkomdur. DD-ESS ve YD-ESS, endometrial stromal sarkomların sırasıyla %86 ve %14'ünü oluşturmaktadır (Capozzi, 2020).

1. Leiomyosarkomlar

En sık iğsi hücreli morfoloji gösteren, ancak zaman zaman epitelioid veya miksoid özellikler de gösterebilen malign düz kas tümörleridir.

Leiomyosarkom, meme kanseri için tamoksifen tedavisi alan kadınlarda insidansı artış gösteren, tüm uterin malignitelerin %1-2'sini oluşturan, en yaygın uterin sarkomdur (Brooks, 2004; Abeler, 2009). Daha çok 50 yaş üstü hastalarda ortaya çıkar. En sık görülen semptomlar, anormal vajinal kanama (%56), palpabl pelvik kitle (%54) ve pelvik ağrıdır (%22). Bazen, ortaya çıkan bulgular, tümör rüptürü (hemoperitoneum), uterus dışına yayılım veya metastazlarla ilişkilidir.

Semptomlar ve belirtiler leiomyomlarda görülenlerle büyük ölçüde örtüştiğünden, hormonal replasman tedavisi almayan menopozal kadınlarda tümör büyümesi tespit edildiğinde maligniteden şüphelenilmelidir (Perri, 2009).

Gastrointestinal veya üriner semptomlar leiomyosarkomun lokal veya bölgesel olarak yayılması ile ilişkili olabilir. Hematojen yayılım, en sık akciğerleredir.

Makroskopik olarak, leiomyosarkomlar ya tek kitlelerdir ya da leiomyomlarla ilişkilendirildiğinde en büyük kitledir. Tipik olarak, ortalama 10 cm çapındadırlar; sadece %25'i <5 cm'dir. Yaklaşık üçte ikisi intramural, beşte biri submukozal ve onda biri subserozal olurken; servikte sadece %5'i görülür. Kesit yüzü tipik olarak yumuşak, şişkin, etsi, nekrotik, hemorajik ve sınırları düzensizdir. Miksoid tümörler tipik olarak jelatinimsidir ve yanıltıcı bir şekilde iyi sınırlıdır (King, 1982).

Leiomyosarkom tanısı için gerekli minimal histopatolojik kriterler problemlidir ve bazı durumlarda ayırıcı tanı, sadece değişken histolojik özellikler ve sıra dışı büyüme gösteren iyi huylu düz kas tümörlerini değil; aynı zamanda atipik düz kas tümörlerini de (malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörleri olarak adlandırılır [STUMP]) içerir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerinin uygulanması, geçmişte sıklıkla “iyi diferansiye” veya “düşük dereceli” leiomyosarkomlar olarak yanlış tanı konulan sıra dışı leiomyomların ayırt edilmesine olanak sağlamıştır.

DSÖ kriterlerine göre tanı konulan leiomyosarkomlar, uterus ile sınırlı olsa bile, kötü prognoz ile ilişkilidir. Nüks oranı %53 ile %71 arasında değişmektedir. İlk nüks, hastaların %40'ında akciğerlerde, yalnızca %13'ünde pelviste görülür.

P53, p16, Ki-67 ve Bcl-2 dahil yardımcı belirteçler, leiomyosarkomlarda prognozu ön görmeye çalışmak için kullanılır. Evreden bağımsız olarak hareket edip etmedikleri açık değildir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma, tümör büyüklüğü, mitotik indeks, Ki-67 ve Bcl-2 protein ekspresyonunun kombinasyonunun farklı sağkalımları olan iki leiomyosarkom grubunun ayırt edilmesine olanak verdiğini ortaya koymuştur. Çapı 10 cm'den büyük veya eşit olan veya Bcl-2 ile %10

veya daha fazla boyanan tümörlerin; 10 cm'den küçük, ancak 10 büyük büyütme alanında (BBA) 20 mitoz ve fazlası bulunan, Bcl-2 ile negatif olan tümörler, 10 BBA'da 20 mitoz ve daha az mitoz içeren veya Ki-67 ve Bcl-2 ile %10 veya daha az boyanan tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğu rapor edilmiştir (D'Angelo, 2011).

Leiomyosarkomların tedavisi, total abdominal histerektomi ve uterus dışında mevcutsa, tümörün çıkarılmasını içerir. Overlerin çıkarılması ve lenf nodu diseksiyonu, bu organlara metastazlar vakaların yalnızca küçük bir yüzdesinde gerçekleştiğinden ve sıklıkla batın içi hastalıkla ilişkili olduğu için, tartışmalıdır. Erken evre leiomyosarkomları olan premenopozal hastalarda overlerin korunması düşünülebilir. Lenfadenektomi yapılan leiomyosarkomlu hasta serilerinde, lenf nodu metastazı %6,6 ve %11 oranında raporlanmıştır (Giuntoli, 2003). Bazı endişe verici histolojik özellikler (nekroz, nükleer atipi veya mitozlar) gösteren ancak leiomyosarkom için tanısal kriterleri tam olarak karşılamayan uterin düz kas tümörleri, atipik düz kas tümörleri (STUMP) kategorisine girmektedir (Tablo 2). Bununla birlikte, bu tanı nadiren kullanılmalı ve düz kas tümörünü mümkün olduğunca spesifik bir kategoride sınıflandırmak için her türlü çaba gösterilmelidir (Oliva, 2014). Atipik düz kas tümörleri (STUMP) olarak sınıflandırılan tümörlerin çoğu, iyi prognoz ile ilişkilidir ve bu durumlarda, sadece hastaların takibi önerilmektedir.

Tablo 2. *Uterus düz kas tümörlerinin ayırıcı tanı kriterleri*

Tümör nekrozu	Atipi	Mitoz / 10 BBA	Histopatolojik tanı
Var	Diffüz orta şiddette	Herhangi bir sayı	LMS
Var	Yok-hafif	≥ 10	LMS
Var	Diffüz orta şiddette	< 10	STUMP (r/o enfarktüsle LM)
Yok	Diffüz orta şiddette	≥ 10	LMS
Yok	Diffüz orta şiddette	< 5	Düşük tekrarlama riskli Atipik leiomyom
Yok	Yok-hafif	5-9 veya atipik mitoz	STUMP
Yok	Yok-hafif	< 5	LM
Yok	Fokal orta şiddette	≥ 5	Mitotik aktif LM
Yok	Fokal orta şiddette	≥ 5	STUMP
Yok	Fokal orta şiddette	< 5	Atipik LM

1.1. İğsi hücreli leiomyosarkomlar

Bunlar sitolojik olarak yüksek derecelidir ve genellikle iç içe geçmiş, ancak düzensiz fasiküller oluşturan, eozinofilik sitoplazmaya sahip iğsi ve/veya pleomorfik hücrelerden oluşur. Pleomorfizm genellikle aşıkardır, ancak az sayıda tümörde çarpıcı değildir.

1.2. Epitelioid leiomyosarkomlar

Epitelioid leiomyosarkomlar ağırlıklı olarak veya tamamen eozinofilik, poligonal, daha az yaygın olarak da şeffaf sitoplazmaya sahip yuvarlak hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri genel olarak diffüz, adalar veya kordonlar şeklinde büyür. Nükleer pleomorfizm genellikle hafif olmasına rağmen, bazı tümörlerde belirgin nükleer atipi görülür. Mitotik indeks, genellikle her 10 BBA için > 3 'tür (Prayson, 1997).

1.3. Miksoid leiomyosarkomlar

Miksoid leiomyosarkomlar bol miktarda miksoid stromaya sahiptir ve genellikle düzensiz myometrial invazyon ve bazen de vasküler invazyon gösterirler. Daha nadir mitozlar içerirken, hiposellüler görünürler (Burch, 2011).

İyi örneklenmiş tümörler, genellikle en azından fokal olarak, hücrel pleomorfizm ve kayda değer mitotik aktivite gösterirler.

Uterin miksoid LMS'nin uterus sarkomunun çok nadir görülen ve agresif bir çeşidi olduğu bildirilmektedir (Botsis, 2006). LMS miksoid varyantının inflamatuvar myofibroblastik tümörden ayırt edilmesi özellikle zordur (Abeler, 2009).

Bu tümörleri derecelendirmenin faydası tartışmalıdır ve evrensel olarak kabul edilmiş bir derecelendirme sistemi mevcut değildir. Multinükleer tümör hücreleri vakaların %50'sinde bulunur ve osteoklast benzeri hücreler nadir görülür (Marshall, 1986). Mitotik indeks genellikle yüksektir. Tümör hücresi nekrozu yaklaşık üçte birinde görülür ve tipik olarak perivasküler bir dağılıma sahip olan, canlı alanlardan canlı olmayan alanlara ani bir geçiş ile karakterizedir.

Nekrotik bölgelerde, atipik hücreler görülmeye devam edebilir. Enfarktüs tipi ve tümör nekrozu arasındaki ayrımın zorluğu nedeniyle, hem sitolojik atipi hem de mitotik aktivite, genellikle leiomyosarkom tanısı koymak için gereklidir (Bell, 1994). Vasküler alan invazyonu, vakaların %10-20'sinde saptanır.

İmmünohistokimyasal olarak desmin, h-kaldesmon, düz kas aktini ve histon deasetilaz 8 (HDAC8) çoğu tümörde pozitifdir (Chiang, 2011). Ancak kötü diferansiye, epitelioid veya miksoid tümörlerde boyanmayabilir veya zayıf boyanabilir. Genellikle CD10, sitokeratinler ve EMA ile (epitelioid tümörlerde en sık görülen) immünoreaktiftirler. Geleneksel leiomyosarkomlar vakaların yaklaşık %30-40'ında ER, PR ve androjen reseptörlerini (AR) eksprese eder.

Bazıları c-Kit (CD117) ve DOG1 eksprese etmesine rağmen, c-Kit mutasyonları tanımlanmamıştır (Raspollini, 2005; Sah, 2013). Çalışmalar, leiomyosarkomlarda, leiomyomlara göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek Ki-67 seviyelerini göstermiştir (Akhan, 2005; O'Neill, 2007; Chen, 2008).

P53 aşırı ekspresyonu ve mutasyonları az sayıda tümörde (%25-47) tanımlanmıştır (Akhan, 2005). Güçlü ve yaygın p16 immünoreaksiyonu, özellikle p53 güçlü pozitifliği eşlik ettiğinde, leiomyosarkomu destekler (bizar çekirdekli leiomyomlar hariç) (Akhan, 2005; Chen, 2008).

Genetik profillerine bakıldığında, leiomyosarkomlar hem sayısal hem de yapısal olarak karmaşık kromozomal sapmalara sahiptir ve genomik instabilitenin uterus düz kas tümörlerinde malignitenin bir işareti olduğu öne sürülmektedir. Özellikle, sık sık 10q ve 13q kayıplarının yanı sıra, zaman zaman 17p kazanç ve 2p ve 16q kayıpları gözlenmiştir (Quade, 1998; Khanna, 2001). En azından bazı tümörler, eşlik eden leiomyomlardan farklı olarak, X inaktivasyonuna sahiptir; bu da leiomyosarkomun de novo meydana geldiğini düşündürmektedir. Bu tümörlerde MED12 mutasyonları nadir görülür ve HMGA2 ile ilişkili translokasyonlar görülmez (Markowski, 2013).

C-MYC proto-onkogeninin aşırı ekspresyonu, leiomyomların ve leiomyosarkomların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (Jeffers, 1995). MDM2 proteini bazı leiomyosarkomlarda aşırı eksprese edilir, ancak leiomyomlarda görülmezken (Hall, 1997). KRAS mutasyonu leiomyosarkomlarda (leiomyosarkomların az kısmı hariç) eksprese edilmez. Gama-düz kas izoaktini geninin eksikliği, leiomyosarkomun histolojik teşhisi ile oldukça ilişkili görünmektedir (Trzyna, 1997). Retinoblastoma, siklin D yolağının anormallikleri, gençler leiomyosarkomların dörtte üçünde kaybedildiği için, tümörlerin yaklaşık %90'ında bulunur (Dei Tos, 1996). Son zamanlarda, INK4 veya siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) olarak da bilinen p16'nın, leiomyosarkom gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır (Bodner-Adler, 2005). P16 proteini, CDK4-siklin D kompleksini bağlar ve negatif bir hücre döngüsü düzenleyicisi olarak işlev görür. Sonuç olarak, p16 delesyonu sonucu tümör baskılanması olur.

Prognoz açısından bakıldığında, leiomyosarkom, ilk tanı anında uterusu sınırlı olsa bile, kötü prognoz ile ilişkilidir (Abeler, 2009; Olah, 1992). Genel olarak 5 yıllık sağkalım oranları %15-25 arasında değişirken (Pelms, 2009); 5 yıllık sağkalım oranı evre I ve II tümörler için %40-70'tir (Mayerhofer, 1999; Pautier, 2000). Evre en güçlü prognostik faktördür. Korpusta sınırlı tümörler için boyut (Giuntoli, 2003; Nordal, 1995) önemli bir prognostik faktördür; çapı <5 cm olan tümörler, daha iyi hayatta kalma oranları ile ilişkilidir (D'Angelo, 2011; Giuntoli, 2003). Bazı serilerde mitotik indeksin prognostik öneme sahip olduğu (D'Angelo, 2011), diğerlerinde ise olmadığı (Wang, 2011) saptanmıştır. Premenopozal kadınlarda, bazı serilerde daha iyi bir prognoz gözlenmiştir (Gadducci,

1996). İğsi hücreli leiomyosarkomlarda, nükslerin çoğu iki yıl içinde tespit edilirken; miksoid ve epitelioid varyantları sıklıkla geç (10 yıla kadar) dönemde nükseder.

2. Endometrial Stromal ve İlişkili Tümörler

Endometrial stromal tümörler baskın olarak intramural neoplazmlardır ve tümör sınırına bağlı olarak iyi huylu veya malign olarak ayrılırlar. İyi sınırlandırılmış tümörler, iyi huylu stromal nodüllerdir; oysa myometrial invazyon ve myometrial lenfovasküler tutulum gösterenler sarkomdur. Endometrial stromal sarkomlar (ESS), proliferatif tip endometrial stromaya benzerlik gösterip göstermemesine bağlı olarak, en son 2014 DSÖ sınıflamasına göre aşağıdaki üç ana kategoride sınıflandırılır: (1) Düşük dereceli endometrial stromal sarkom (DDESS); (2) Yüksek dereceli endometrial stromal sarkom (YDESS) ve (3) Andiferansiye uterin sarkom (AUS) (Oliva, 2014).

2.1. Endometrial Stromal Nodül (ESN)

İyi sınırlı olan ve proliferatif faz endometrial stromaya benzeyen hücrelerden oluşan, iyi huylu bir endometrial stromal tümördür. Parmak benzeri çıkıntılar veya (hemen bitişik) tümör hücrelerinin yuvaları, ana kitleden en fazla <3 mm mesafede kabul edilebilir. Lenfovasküler invazyon varlığı bu tanıyı dışlar.

Bu tümör nadir görülen bir neoplazmdır. Olgular 23-86 (ortalama: 53) yaş aralığında bulunmaktadır. Hastalar sıklıkla anormal uterin kanama veya karın ağrısı ile başvururlar. Uterus korpusu genişleyebilir veya pelvik kitle olabilir.

Makroskopik olarak, tümörler genellikle submukozal veya intramural ve sadece nadiren subserozaldır; submukozal olanlar tipik olarak polipoiddir.

Tümör boyutu 22 (ortalama: 7) cm'e kadar ulaşan olgular bildirilmiştir ve iyi sınırlandırılmışlardır. Kesit yüzeyleri sarı-kahverengidir; kistik görülebilir, ancak baskın olarak kistik tümörler nadirdir. Nekroz ve kanama alanları bulunabilir (Tavassoli, 1981; Chang, 1990).

Çoğu tümör yoğun biçimde hücrelidir ve yuvarlak sitoplazmaya sahip, yuvarlak-oval çekirdekli, belli belirsiz çekirdekçikli ve tek tip küçük hücrelerin diffüz büyümesiyle karakterizedir.

Mitotik aktivite, atipik formlar hariç, değişkendir (genellikle düşük, ancak fazla da olabilir). Tümör hücrelerinin arteriyoller etrafında girdaplar yapması tipiktir. Genellikle, tümör küçük boyutlu damarlar içerirken, özellikle periferinde büyük damarlar görülebilir.

Kollajen bantları, köpüksü histiyositler ve kolesterol yarıkları bulunabilir ve bunlar genellikle nekroz bölgelerinin yakınında gözlenir.

Sıradışı varyantlar, düz veya iskelet kası farklılaşması (nadir), fibromiksoid değişiklik, seks-kord benzeri farklılaşma, endometrioid tipte bezler, rabdoid veya epitelioid morfoloji gösterebilir (Tavassoli,1981; Chang,1990).

Endometrial stromal nodülün immüno profili endometrial stromal sarkom ile aynıdır.

Genetik olarak tümörler, t (7; 17) 'yi ve (p21; q15) barındırır ve bu, JAZF1 ve SUZ12 arasında füzyona neden olur (Koontz, 2001; Nucci, 2001). Bu yeniden düzenlenme klasik tümörlerde daha sık görülür; ancak, aynı zamanda düz kas, fibroblastik / miksoid ve seks-kord benzeri farklılaşma olanlarda da görülebilir (Chiang, 2011).

EPC1, PHF1 ve MEAF6'nın yeniden düzenlenmeleri bugüne kadar endometrial stromal nodüllerde saptanmamıştır.

ESN hastalarının mükemmel prognozu vardır. Göze çarpan permatif büyümeyi veya stromal sarkom tanısında lenfovasküler invazyonu dışlamak için, tümör-myometrial arayüzünü ayrıntılı bir şekilde örneklemek çok önemlidir.

2.2. Düşük Dereceli Endometrial Stromal Sarkom (DDESS)

DDESS, proliferatif fazdaki endometriyumun stromal hücrelerine benzeyen, myometriyuma ve/veya lenfovasküler boşluklara infiltratif büyüme gösteren hücrelerden oluşan malign bir tümördür. Yüksek mitotik aktivite bu tanıyı dışlamaz.

DDESS, tüm uterus malignitelerinin <1'ini temsil eder; ancak uterusun en yaygın ikinci malign mezenkimal tümörüdür (Abeler, 2009). Ortalama tanı yaşı 52 olmakla birlikte, geniş bir yaş aralığında ortaya çıkar (Sundar,2017); ancak hastalar diğer uterus sarkomlarına göre daha gençtirler.

Hastalar tipik olarak anormal uterin kanama veya karın ağrısı ile başvurur. Daha az olarak asemptomatiktir; bazen metastaz (en sık overler veya akciğerlere) ile tanı alabilir. Uterusu genişletmiş veya pelvik kitle yapmış olabilir

Adneksiyal tutulum ve lenf nodu metastazı sıklığı sırasıyla yaklaşık %10 ve %30'dur

(Dos Santos, 2011). Tamoksifen veya pelvik radyasyon öyküsü ve uzun süreli östrojenik stimülasyon ile bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Bu tümörler, sıklıkla kötü sınırları olan intrakaviter bir polipoid kitle veya intramural kitle olarak ortaya çıkar. Bazı tümörler yanıltıcı bir şekilde iyi sınırlanabilir. Boyut değişkendir, ancak çoğu tümör 5-10 cm arasındadır (Sundar,2017). Genellikle sarı-bronz renktedirler. Kesit yüzü etsi olup, hemoraji ve nekroz görülebilir (Chang,1990).

Histopatolojik incelemede, tümör hücrelerinin tipik olarak, ilişkili bir stromal yanıt olmaksızın, myometriyumda “dil benzeri” büyümeye neden olan adacıkları görülür; lenfovasküler invazyon belirgin olabilir. Tümör hücreleri tabakalar halinde büyür ve tipik olarak dar sitoplazmalı, küçük, oval-fusiform uniform çekirdeklerden oluşur. Sitolojik atipi göstermez ve düşük mitotik aktivite mevcuttur (genellikle 10 BBA’da <5). Arteriyol ağı yaygın olmakla birlikte, yaygın kistik değişim, kanama ve nekroz da görülebilir (Chang, 1990; Norris, 1966). Hem endometrial stromal nodüller hem de düşük dereceli endometrial stromal sarkomlar, birbirleriyle karıştırılabilen aşağıdaki varyant morfolojileri gösterebilir: i) En sık olarak merkezi çevreleyen yuvarlak hücrelerde bulunan hyalinizasyon ve diffüz kollajen bantları ile ayrılan nodüller olarak görülen düz kas farklılaşması (küçük ve olgunlaşmamış düz kas demetleri ile birleşen “yıldız patlaması” görünümü) (Yılmaz, 2002 ii). Fibromiksoid değişim karakteristik olarak hiposellüler bir görünüm verir; Bununla birlikte, tipik perimeatif büyüme paterni, tümör sitomorfolojisi ve damar ağı mevcuttur (Yılmaz, 2002, Oliva, 1999 iii). Seks-kord benzeri farklılaşma, overdeki seks-kord stromal (en yaygın olarak granüloza ve Sertoli hücreli) tümörlerin görünümüne benzer (Clement, 1976 iv). Tipik olarak “proliferatif” görünüme sahip endometrioid tip bezler (Clement, 1992; McCluggage, 2009), iskelet kası farklılaşması, rabdoid, epitelioid, berrak hücre değişimi, fokal bizar çekirdekler (sarkom varsa), adipositik farklılaşma, psödopapiller görünüm ve multinükleer dev hücreler nadiren görülür (Lloreta, 1992; Oliva, 2000; Fadare, 2005; McCluggage, 2008).

İmmünohistokimyasal olarak, tümör hücreleri tipik olarak CD10 ile her zaman diffüz ve kuvvetli bir şekilde pozitif; sıklıkla düz kas aktini ile ve bazen de desmin ile pozitif, ancak h-kaldesmon ve HDAC8 ile negatiftir. Desmin ve h-kaldesmon düz kas farklılaşması gösteren bölgelerde tipik olarak pozitif, seks-kord benzeri farklılaşma alanlarında ise genellikle negatiftir. Androjen reseptörü (AR) ve pan-sitokeratin (AE1 / AE3), neoplastik stromal hücrelerde ve seks-kord benzeri ve epitelyal farklılaşma alanlarında pozitif olabilir. ER (sadece alfa izoformu), PR ve WT-1 tipik olarak pozitifdir. İnhibin, kalretinin, melan-A ve CD99, seks-kord benzeri farklılaşma alanlarında pozitif olabilir. Endometrial stroma türevi tümörler, aromataz (Reich, 2004) ve c-Kit’i (CD117) eksprese edebilir; ancak c-Kit mutasyonlarını göstermezler (Rushing, 2003). Histogenetik olarak, tümörler endometrial stroma türevidir. Genetik profillerine bakıldığında, çoğu endometrial stromal sarkom t (7; 17) (p21; q15) ve JAZF1 ve SUZ12 (JJAZ1) arasında füzyona neden olan translokasyonlar barındırır (Koontz, 2001; Chiang, 2011; Micci, 2003). Bu durum geleneksel morfolojiye sahip olan tümörlerde, düz kas ve seks-kord benzeri farklılaşma, fibromiksoid değişimi olan ve hatta benign epitel hücrelerinde de görülebilir (Koontz,

2001; Micci, 2003; Huang, 2004; Oliva, 2007). t(7; 17) (p21; q15), test edilen endometrial stromal sarkomların yaklaşık %50'sinde saptanan en yaygın genetik yeniden düzenlenme gibi görünmektedir.

Saptanan diğer düzenlenmeler arasında t (6; 7 (p21; p15), t (6; 10; 10) (p21; q22, p11) ve t (1; 6 (p34; p21) ile sonuçlanan PHF1-JAZF1, EPC1-PHF1 ve MEAF6- PHF1 değişiklikleri bulunur. Bunlardan EPC1- PHF1 ikinci en yaygın olanıdır ve 6p21'i içeren yeniden düzenlenmeler seks-kord benzeri farklılaşma gösteren tümörlerde daha sık görülür (D'Angelo, 2011). Bu translokasyonlar, paylaşılan bir patogenetik mekanizmayı düşündüren çoklu gen ailesinin üyelerini içerir (Clement,1976). Prognoz açısından bakıldığında, evre en önemli prognostik faktördür. Evre I ve II için 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım (DSS), evre III ve IV için %50'ye kıyasla, %90'dır (Abeler, 2009). Tümör hücreleri genellikle CD10 ile immünoreaktiftir; genellikle düz kas aktin ile pozitif ve desmin ile daha az sıklıkta (%30) pozitif; fakat h-caldesmon ve HDAC8 ile negatiftir. Östrojen reseptörleri (sadece alfa izoformu), progesteron reseptörleri, androjen reseptörleri ve WT-1 tipik olarak pozitifdir. Nükleer beta-katenin ekspresyonu, DDESS'ların %40'ında gösterilmiştir.

DDESS tedavisi, genellikle histerektomi ve bilateral salpingoforektomi şeklindeki cerrahidir.

Tümörler genellikle hormonlara duyarlıdır ve overlerin tutulduğu hastaların tekrarlama riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%100'e kadar) (Spano, 2003). Lenf nodu diseksiyonu, bu tümörlerin tedavisinde anlamlı görünmemektedir. Hastalar ayrıca progestasyonel ajanlar veya aromataz inhibitörleri ile adjuvan radyasyon veya hormonal tedavi alabilir. Hormon replasman tedavisi önerilmez (Prat, 2009).

2.3. Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom (YDESS)

Yüksek dereceli, yuvarlak hücreli, en sık fibromiksoid düşük dereceli iğsi hücreler ile ilişkili, endometriyum stromasından köken alan malign bir tümördür.

Daha önce andiferansiye uterin sarkom olarak kabul edilen tümörler bu kategoriye ait olabileceğinden, gerçek sıklığı bilinmeyen nadir bir tümördür (Amant, 2011; Lee, 2012). Hastalar 28-67 (ortalama: 50) yaş aralığında değişmektedir. En sık anormal vajinal kanama kliniği ile ortaya çıkar (menoraji veya peri/postmenopozal kanama) ve büyümüş uterus veya pelvik kitle saptanır (Lee, 2012).

Makroskopik olarak, tümörler bariz myometriyal invazyonu olan veya olmayan intrakaviter polipoid ve/veya intramural kitleler olarak görülebilir. Tipik olarak büyüklükleri 9 (ortalama: 7.5) cm'ye kadar ulaşır. Kesit yüzü; sarı-kahverenkli, etsi görünümündedir; hemoraji ve nekroz

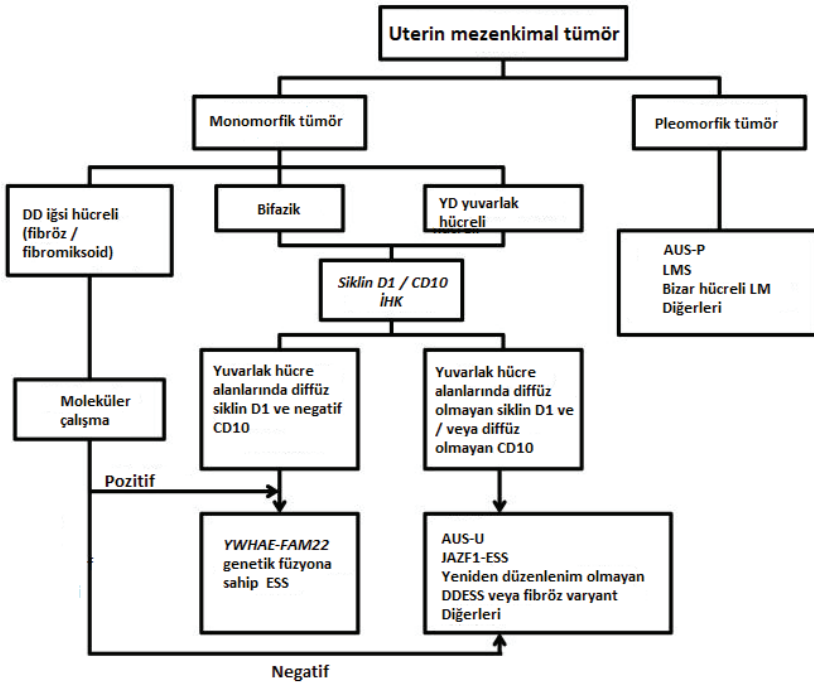
eşlik edebilir. Histopatolojik incelemede, küçük büyütmede bu tümör, düşük dereceli karşıtının tipik infiltratif büyümesine ve damarlanmasına sahip olabilir; ancak genellikle myometriyumun dış yarısına yayılıp, birlikte “*konfluent*” destrüktif büyüme gösterir (Lee, 2012). Yan yana, yüksek dereceli yuvarlak hücreli (genellikle baskın) ve düşük dereceli iğsi hücreli bileşenlerin karışımı vardır. Yuvarlak hücreli alanlar hücrelidir ve hücreler iyi sınırlı adalar şeklinde düzenlenmiş ve ince bir kılcal damar ağı ile ayrılmıştır. Yuvarlak hücreler, eozinofilik granüler sitoplazmaya, düzensiz sınırlı veziküler kromatinli nükleusa ve genellikle, değişken şekilli belirgin nükleollere sahiptir. Bazen yuvarlak hücreler, psödopapiller/glandüler görünümde, koheziv olmayan fokal rabdoid morfolojiye sahip olabilir. Nadiren, Flexner-Wintersteiner rozetleri veya Homer-Wright gibi psödorozetler şeklinde, ilkel nöroektodermal farklılaşma görülebilir (Amant, 2011). Mitotik aktivite, tipik olarak $>10/10\text{BBA}$ 'dır ve tipik olarak çok çarpıcıdır. Nekroz genellikle mevcuttur. İğsi hücreler genellikle fibromiksoid özelliklere sahiptir. Lenfovasküler invazyon tipik olarak bulunur. Nadiren, konvansiyonel DDESS görünümünde olan alanlarla ilişkili olarak, yüksek dereceli bir sarkom görülür.

Tümörlerin yüksek dereceli $t(10;17)$ bileşeni CD10, ER ve PR negatif, fakat güçlü difüz siklin D1 pozitifliği ($>70\%$ çekirdek); düşük dereceli iğsi hücreli komponent, tipik olarak kuvvetli ve yaygın bir şekilde CD10, ER ve PR pozitifdir ve değişken siklin D1 ekspresyonu ($<50\%$) gösterir (Lee, 2012). Yüksek dereceli bileşen, ayrıca c-Kit pozitifken, DOG1 negatiftir.

Histogenetik olarak tümör endometrial stroma türevidir.

Genetik profillerine bakıldığında, YDESS tipik olarak, $t(10;17)(q22;p13)$ sonucunda, YWHAЕ-FAM22 genetik füzyonunu barındırır (Lee, 2012). YDESSların bu immunohistokimyasal ve genetik özellikleri nedeniyle, ayırıcı tanısı için bir algoritma önerilmektedir (**Resim 1.**)

Prognoz ve prediktif faktörler açısından, DDESS'a kıyasla, YDESS hastaları daha erken ve daha sık nükslere sahiptir (genellikle <1 yıl) ve hastalıktan ölme olasılıkları daha yüksektir. DDESS ile AUS arasında orta dereceli prognoz gösterirler (Lee, 2012).



(DD: düşük dereceli; YD: yüksek dereceli; ESS: endometrial stromal sarkom; AUS: andiferansiye uterin sarkom; LMS: leiomyosarkom; LM: leiomyom)

Resim 1. Yüksek dereceli ESS ayırıcı tanısında önerilen algoritma (Lee, 2012).

2.4. Andiferansiye Uterin Sarkom (AUS)

Endometrium veya myometriumdaki ortaya çıkan, proliferatif faz endometrial stroma ile benzerlik göstermeyen, yüksek dereceli sitolojik özelliklere sahip ve spesifik bir farklılaşma göstermeyen, nadir ve yüksek dereceli bir sarkomdur. Tümör, hassas bir damarlanma ile ayrılmış sıkı yuvalar oluşturan, yüksek mitotik aktiviteye sahip küçük yuvarlak hücrelerden oluşur. Hastaların bu tümörün tanısını aldığı ortalama yaş 60'tır ve yaklaşık üçte ikisi yüksek evre hastalığı (evre III / IV) olanlardır. Genellikle menopoza sonrası kanama veya ekstremitelerin yayılımına ikincil semptomlarla kendini gösterir (Tanner, 2012). Makroskopik olarak, genellikle etsi kesit yüzeye sahip, kaviter nekroz ve/veya kanama alanları içeren, genellikle > 10 cm boyutlu, lümen içerisinde bulunan polipoid kitlelerdir.

Histopatolojik incelemede küçük büyütmeye, kötü sınırlı, myometriyumu invaze etmiş görünümündedir. Tümör hücreleri tipik olarak tabakalar şeklinde, storiform veya balık sırtı görünümüne sahiptir ve belirgin sitolojik atipi gösterir. Rabdoid morfoloji veya miksoid zemin görülebilir.

Sık mitotik aktivite ve atipik mitoz görülürken, lenfovasküler invazyon da oldukça yaygındır. Nadiren, bazı tümörler, DDESS'a keskin bir geçiş gösterirken, bazı tümörler de endometrial stromal orijinli olarak kabul edilebilir (“dediferansiye düşük dereceli endometrial stromal sarkom”).

İmmünohistokimyasal olarak, bu tümörler değişken CD10 pozitif iken, ER ve PR zayıf pozitif veya negatif, siklin D1 difüz pozitif olabilir. Ancak bu durumlarda, tümörler ayrıca CD10 ile de (YWHAE-FAM22 sarkomları hariç) tipik olarak pozitifdir. Fokal düz kas aktini, desmin, EMA veya keratin pozitifliği görülebilir.

Histogenezi bilinmemektedir. Bununla birlikte, nadir görülen tümörler, mikroRNA çalışmalarında gösterildiği gibi, endometrial stroma türevi olabilir.

Genetik profillerine bakıldığında, bu tümörler, 2q, 4q, 6q, 7p, 9q, 20q kazançları (insersiyon) ve 3q, 10p, 14q kayıplarını (delesyon) içeren karmaşık kromozomal değişikliklere sahip olabilirler (Halbwedl, 2008).

Morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklere göre andiferansiye uterin sarkomlar olarak sınıflandırılan tümörlerin çoğu, endometriyal stromal sarkomla ilişkili genetik aberasyonları barındırır ve muhtemelen yanlış tanı almış çeşitli genotiplerde YDESSLarı temsil eder. Andiferansiye uterin sarkom tanısından önce dikkate alınması gerekenler arasında YWHAE, BCOR ve PHF1 yeniden düzenlemelerinin yanı sıra BCOR internal tandem duplikasyonunu barındıran YDESSLar bulunur. YWHAE yeniden düzenlemeleri, gerçek andiferansiye pleomorfik sarkomların bir alt grubunu tanımlayabilir. BCOR immüno-ekspresyonu, moleküler profillemeye için triyaj vakalarında katkı sağlayabilir (Cotzia 2019).

Prognoz açısından, hastaların çoğu (>%60) yüksek evre hastalık ile ortaya çıkar. Evre I tümörleri olan hastalar bile, genellikle iki yıl içinde kaybedilmektedir. Adjuvan tedavinin prognozu iyileştirmedeği belirtilmektedir (Tanner 2012).

2.5. Adenosarkom (AS)

İçinde benign veya atipik epitelyal bileşenin ve düşük dereceli malign stromal bileşenin olduğu, mikst bir epitelyal ve mezenkimal tümördür. Tümörün en az %25'i yüksek dereceli bir sarkomatöz bileşen içerdiğinde, “sarkomatöz aşırı büyümesi olan adenosarkom” olarak sınıflandırılır. AS'lar, malign mezenkimal bileşen ve iyi huylu epitelyal elemanların bir kombinasyonu şeklinde bifazik tümörler olarak kabul edilmekte; myometriyal invazyon varlığı ve sarkomatöz aşırı büyüme, artmış nüks riskinden sorumlu en önemli prognostik faktörleri temsil etmektedir. Karsinosarkomlar veya malign mikst Müllerian tümörler, daha önce sarkom olarak kabul edilen ancak şu anda epitel hücrelerinin metaplastik

dönüşümünden oluşan tümörler olarak kabul edilen agresif malignitelerdir (Rizzo, 2019).

Daha çok postmenopozal kadınlarda görülmekle birlikte, adolesanlar dahil premenopozal hastalarda yaklaşık %30 oranında görülür (Clement 1974, Clement ,1990). En sık semptomları anormal vajinal kanamadır; ancak vajinal akıntı veya vajinal kitle de bulunabilir. Pelvik radyoterapi, uzun süreli karşılanmamış östrojen tedavisi, özellikle de tamoksifen tedavisi ile ilişkisi bildirilmiştir (Arici, 2000). Uterus poliplerinden yeniden değerlendirilenler arasında, adenosarkom olarak yeniden yorumlananlar olabilir Kerner, 1993).

Bu tümörler tipik olarak polipoiddir ve nadiren intramural veya serozaldır. Ortalama 6,5 cm çapındadırlar ve uterus kavitesinin tamamını doldurabilirler. Kesit yüzleri seröz veya mukoid sıvı içeren küçük kistler ile doludur. Sarkomatöz bileşen fazla ise tümör daha büyük, etsi, hemorajik ve nekrotik kesit yüzeye sahip olup; myometrial invazyon olasılığı daha yüksektir (Clement, 1989; Yılmaz, 2000).

Küçük büyütmede, kistik dilate glandların içerisine doğru büyüyen hücresel stroma papiller-polipoid projeksiyonlar şeklinde görülür. Bazı bezler uzamış ve sıkışmış olup, filloides benzeri görünümde olabilir. Stroma, bezlerin etrafında tipik olarak daha hücresel ve yoğundur. Epitel genellikle endometrioid tiptedir; ancak sıklıkla müsinöz, skuamöz veya tubal metaplazi görülür. Stroma tipik olarak neoplastik endometrial stromaya benzer, ancak bezlerden uzakta genellikle fibroblastiktir (Clement, 1974; Clement ,1990). Heterolog elemanlar (immatür kıkırdak ve iskelet kası dahil) ve seks-kord benzeri farklılaşma gösterebilir (Ulker, 2011).

Stromal bileşen değişken mitotik aktivite gösterir; ancak hücresellik ve tipik yapısal özelliklerin varlığında, minimum derecede bile olsa, adenosarkom tanısı konur. Stroma miktarı hemen hemen her zaman epitelyal bileşenden fazladır. Sarkomatöz aşırı büyüme gösteren adenosarkom, stromal bileşenin yüksek dereceli bir sarkom olduğu adenosarkomdur. Adenosarkomların yaklaşık %10'unda görülür ve sıklıkla myometrial ve vasküler invazyon gösterir. Sarkomatoz büyüme bölgeleri, adenosarkomatöz alanlara göre daha fazla nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite gösterir ve daha sıklıkla kıkırdak, iskelet kası veya liposarkom dahil heterolog elemanlar içerir. Adenosarkomların mezenkimal bileşeni tipik olarak CD10, ER ve PR eksprese eder. Bu belirteçler sıklıkla, sarkomatöz aşırı büyüme bölgelerinde kaybolur; ki bunlar ayrıca Ki-67 ve p53 ile tipik olarak kuvvetli immünoreaktivite gösterir (Soslow, 2008).

Uterin adenosarkomlar, özellikle vajinadaki vakalar %30 oranında lokal olarak nüksedebilir; nüks erken veya geç dönemde olabilir. Derin myometrial invazyon varlığı nüks için bir risk faktörüdür. Metastatik

hastalık genellikle sarkomatöz büyüme gösteren tümörlerle ilişkilidir (Arend, 2010). Bu hastalar için prognoz kötüdür.

1990 yılında Clement ve Scully tarafından, 100 vakadan oluşan en büyük AS çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada, AS, düşük dereceli malign bir tümör olarak kabul edilmektedir (Clement, 1990). Uzak metastazlar vakaların %5'inde bildirilmiştir. Artmış rekürrens veya metastaz riski ile ilişkili patolojik bulgular, tanı sırasında ekstrasuterin yayılım, derin infiltrasyon gösteren tümörler ve sarkomatöz aşırı büyüme içerir (Abeler, 2009).

2.6. Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerian Tümör: MMMT)

Yüksek dereceli karsinom ve sarkomatöz elemanlardan oluşan iki fazlı bir tümördür; Malign mikst Müllerian tümör (MMMT) olarak da adlandırılır.

Bu tümörler, tüm uterin malignitelerin <%5'ini oluşturur. Tamoksifen tedavisi veya uzun süreli karşılanmamış östrojen kullanımı ile bir ilişkisi vardır (Hubalek, 2004). Pelvik radyoterapinin uzun dönemli bir komplikasyonu olarak da görülebilirler. Işınlamadan tümör gelişimine kadar geçen ortalama süre 10-20 yıl arasındadır (Haines, 2003). Karsinosarkomlu hastalar endometrial karsinomda olduğu gibi, aynı predispozan risk faktörlerini paylaşırlar.

Bu tümörler tipik olarak, genellikle vajinal kanama ile başvuran postmenopozal kadınlarda görülür. Yaklaşık üçte birinin tanı anında ekstrasuterin yayılımı vardır. Klinik muayenede sıklıkla uterus büyümesi veya pelvik kitle vardır. Tümör hastaların yaklaşık yarısında, serviks dışına prolabe olur (D'Angelo, 2011; de Brito, 1993).

Tümör karakteristik olarak büyük ve polipoiddir; tüm uterus kavitesini doldurur ve sıklıkla servikal osa doğru çıkıntı yapar. Kesit yüzü yumuşak olup; hemoraji, nekroz ve kistik dejenerasyon alanları bulundurulur. Sık myometrial invazyon ve bazen de servikal tutulum vardır.

Tipik olarak, yüksek dereceli atipik epitel ve mezenkimalin iç içe geçişi vardır; biri veya diğeri baskın olabilir. İki bileşen genellikle belirgin ve keskin bir şekilde ayrılmıştır; ancak birleşme gözlemlenebilir. Epitel en sık endometrioid veya seröz tiptedir; ancak diğer Müllerian hücre tiplerine de rastlanabilir. Mezenkimal bileşen çoğunlukla, yüksek dereceli, spesifik olmayan bir sarkomdur; ancak rabdomyosarkom, kondrosarkom ve nadiren osteosarkom içeren heterolog elemanlar, vakaların %50'sinde görülür (Haines, 2003). Nöroektodermal farklılaşma nadiren ortaya çıkabilir (Euscher, 2008). Bu tümörler genellikle derin myometrial ve lenfovasküler invazyon gösterirler.

Bu tümörlerin, epitelyal-mezenkimal geçişi temsil eden, epitelyal bir türev (?) olduğu düşünülmektedir (Sreenan, 1995; Seidman, 2003).

Çeşitli genetik ve moleküler çalışmalar, klonal kökenlerini doğrulamış ve TP53 mutasyonunun en yaygın moleküler değişim olduğu; yüksek dereceli endometrial karsinoma benzer bir moleküler profile sahip

olduklarını göstermiştir (Sreenan, 1995). Bu tümörlerin yaklaşık %50'si, PI3K / AKT ve/veya RAS / RAF yollarında mutasyonlar taşımaktadır. En sık olarak, tümörlerin yaklaşık %20'sinde görülen PIK3CA'yı etkileyenler saptanmıştır (Growdon, 2011). Yakın zamanda, karsinosarkomlarda VEGFA, HMGA2, HPRT1 ve tek bir küçük baskılı kromozom 14q32 bölgesindeki mikroRNA'nın düzensizliğini etkileyen çeşitli başka moleküler düzensizlikler bildirilmiştir (Emoto, 2004; Romero-Pérez , 2013). Akt / beta-katenin yolağındaki ve E-kadherinin transkripsiyonel düzeyindeki değişiklikler, karsinosarkomun fenotipik özelliklerinin belirlenmesi için önemli görünmektedir (Saegusa, 2009).

Bu tümörler, yüksek dereceli endometrial karsinomlara benzer bir yayılma paternine sahip olup; kötü prognoz ile ilişkilidir (Nordal, 1997). Klinik olarak evre I hastalığı olan hastaların yüksek bir bölümünde tanı anında ekstremitelerin yayılımı vardır. Metastatik yayılım tipik olarak pelvik ve para-aortik lenf düğümlerine, bazen akciğer, beyin ve kemiğe uzak hematogen metastazlar şeklindedir. Bununla birlikte, çoğu hasta lokal pelvik / abdominal nüksün bir sonucu olarak ölmektedir. İleri evre hastalık ve metastaz riski, myometrial invazyonun derinliği ile yakından ilişkilidir. Seröz ve berrak hücreli karsinom elemanları, diğer olumsuz prognostik özelliklerin sıklığı ile ilişkilidir. Heterolog elemanların varlığı, evre I hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktördür; rabdomyosarkomatöz bileşenini varlığı en kötü prognoza sahiptir (Ferguson, 2007).

Histopatolojik olarak uterus sarkomları, başlangıçta karsinosarkomlar (malign mikst Müllerian tümörler) (olguların %50'si), leiomyosarkomlar (%30), endometrial stromal sarkomlar (%15) ve andiferansiye sarkomlar (%5) olarak sınıflandırıldı. Daha sonra, karsinosarkom, büyük ölçüde yayılma düzenine dayanılarak, endometrial karsinomun bir farklılaşmış veya metaplastik formu olarak yeniden sınıflandırıldı.

Ancak, karsinosarkom klasik endometrial karsinomdan daha agresif davrandığından, 2014 DSÖ sınıflamasına göre mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler olarak ayrı sınıflandırılmasının yanısıra, çoğu retrospektif çalışmalarda hala uterus sarkomları arasında yer almaktadır (D'Angelo, 2010).

Tümör evresi en önemli tek prognostik faktördür. Geçmişte, uterin sarkomlar 1988'de endometrial karsinom için önerilen bir evreleme sistemi kullanılarak evrelendi. Bu tatmin edici olmadı ve 2009'da uterus sarkomları için yeni bir FIGO evreleme sistemi geliştirildi (Tablo 1). Yeni evreleme sistemi, biri leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom (ESS) için, diğeri adenosarkom için olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Karsinosarkom halen endometrial karsinom evreleme sistemi kullanılarak evrelenmektedir (Prat, 2009).

Uterus Sarkomlarının 2009 FIGO Evrelemesi

Tümör evresi, US için en önemli prognostik faktörü temsil eder. 2009 yılında, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Komitesi (FIGO) tarafından yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (Prat J, 2009). Biri hem leiomyosarkomlar hem de endometrial stromal sarkomlar ve diğeri adenosarkomlar için olmak üzere iki bölümden oluşur (Tablo 3). Karsinosarkomlar için evreleme sistemi endometrial karsinomlar için kullanılanla aynıdır.

<i>Tablo 3. Uterus Sarkomlarının 2009 FIGO Evrelemesi</i>	
Leiomyosarkom ve Endometrial Stromal Sarkomlar	
EVRE	TANIMLAMA
I	Uterusa sınırlı tümör
IA	5 cm'den daha küçük
IB	5 cm'den daha büyük
II	Pelvis içinde sınırlı, uterus dışına yayılmış
IIA	Adneksiyal tutulum var
IIB	Diğer pelvik dokuların tutulumu
III	Tümör abdominal organları invaze etmiş
IIIA	Bir alan
IIIB	Bir alandan daha fazla
IIIC	Pelvik metastaz ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var
IVA	Mesane ve/veya rektumu invaze etmiş
IVB	Uzak metastaz var
Adenosarkomlar	
I	Uterusa sınırlı tümör
IA	Myometriyum invazyonu yok, endometrium/endoserviks sınırlı tümör
IB	Myometrial invazyon ½ veya daha az
IC	Myometrial invazyon ½'den fazla
IIA	Pelvis sınırlı tümör
IIB	Adneksiyal tutulum var
III	Ekstrauterin pelvik dokulara sınırlı yayılım
III	Tümör abdominal organları invaze etmiş
IIIA	Bir alan
IIIB	Bir alandan daha fazla
IIIC	Pelvik metastaz ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var
IVA	Mesane ve/veya rektumu invaze etmiş
IVB	Uzak metastaz var

Karsinosarkomlar, endometrial karsinom evreleme sistemi kullanılarak evrelenir.

Tedavi Yaklaşımı

Prospektif, büyük randomize çalışmalardan elde edilen veriler, bu tümörlerin nadir olması nedeniyle hala eksiktir. Cerrahi, bu hastalıklar için standart tedaviyi temsil eder. Uterusla sınırlı hastalık (erken evre) için, tümörün bütünlüğü bozulmadan rezeksiyon (morselasyon kullanılmadan) ile en blok çıkarılması kuvvetle önerilir. İleri evre hastalık için standart cerrahi tedavi, metastatektomi ile yeterli sitoredüksiyondur. DD-ESS'lu hastalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi önerilmemekle birlikte, ilerlemiş tümörlerin sitoredüksiyonunun YD-ESS'de hasta sağkalımını iyileştirip iyileştirmediği net değildir. Bu hastalarda sağkalım, ilk cerrahinin tamamlandığındaki rezidüel hastalıkla ilişkilidir ve birçok çalışma agresif bir sitoredüksiyon ihtiyacını vurgulamaktadır. Adjuvan radyoterapi veya kemoterapi uygulaması rutin olarak kullanılmamaktadır ve rolü hala tartışılmaktadır. Adjuvan tedavinin sağkalıma faydaları, özellikle tam sitoredüksiyon vakaları için belirsizdir ve bu yaklaşımın gerçek avantajını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ameliyat edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş, tekrarlayan ve/veya metastatik hastalıkları olan YD-ESS ve AUS, kemoterapi tedavisine zayıf yanıt verir. Bu nedenlerle moleküler biyoloji, doğru bir tanı ve tedaviyi belirleyebilmek için çok önemli bir nokta haline gelmektedir.

Sonuç

Özet olarak, uterus korpusunun mezenkimal tümörleri, histopatolojik olarak, saf mezenkimal veya mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler olarak ayrı sınıflandırılır. Malign mezenkimal tümörler grubu, uterin leiomyosarkomu (LMS, vakaların % 65'i), düşük dereceli (DD-ESS) ve yüksek dereceli (YD-ESS) endometrial stromal sarkomu (ESS, % 21), andiferansiye uterin sarkomu (% 5) ve alveolar veya embriyonal rabdomyosarkom gibi nadir alt tipleri içerir. Ancak, bu salt histomorfolojik sınıflandırma çabası günümüzde yetersiz kalabilmektedir.

Yeni nesil dizileme, çeşitli uterus mezenkimal tümörleri arasında çok sayıda genetik anormalliğin, özellikle füzyonların keşfedilmesine olanak vermiştir. Bunların çoğu, mevcut sarkom sınıflandırmasını ve tedavi seçeneklerini genişletmeye devam eden benzersiz histopatolojik özelliklerle ilişkilidir. YDESS artık ZC3H7B-BCOR füzyonu ve BCOR ITD barındıran tümörleri de içermektedir. Hedefe yönelik tedavi, NTRK ve PDGFRB füzyon-pozitif fibrosarkoma benzer uterin sarkomları ve ayrıca SMARCA4 eksikliği olan AUS hastalarına fayda sağlayabilir. UTROSCT ve epitelioid LMS, cinsiyet hormonu yollarını etkileyen benzer gen füzyonlarını paylaşan morfolojik bir tümör spektrumunu temsil eder. Miksoid LMS ayrıca genetik olarak çeşitlilik gösterir ve PLAG1 füzyonu ile önemli bir alt grup içerir (Momeni-Boroujeni, 2020).

Uterin mezenkimal tümörlerin patolojik olarak doğru sınıflandırılması artık histomorfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik uygulamaların bir kombinasyonunu gerektirmektedir.

Teşekkür

Bu derleme çalışması için bize destek veren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sevgiye Kaçar Özkara'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Abeler, V. M., Røyne, O., Thoresen, S., Danielsen, H. E., Nesland, J. M. and Kristensen, G. B. (2009). Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*, 54(3), 355-364.
- Akhan, S. E., Yavuz, E., Tecer, A., İyibozkurt, C. A., Topuz, S., Tuzlalı, S. and Berkman, S. (2005). The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecologic Oncology*, 99(1), 36-42.
- Arend, R., Bagaria, M., Lewin, S. N., Sun, X., Deutsch, I., Burke, W. M. and Wright, J. D. (2010). Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecologic Oncology*, 119(2), 305-308.
- Arici, D. S., Aker, H., Yildiz, E. and Tasyurt, A. (2000). Mullerian adenosarcoma of the uterus associated with tamoxifen therapy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 264(2), 105-107.
- Barquet-Muñoz, S. A., Isla-Ortiz, D., Montalvo-Esquivel, G., Cantú-de-León, D., Salcedo-Hernández, R. A., Cordoba-Gonzalez, V. and Herrera-Gómez, Á. (2019). Prognostic factors associated with uterine sarcomas: the experience of a single institution. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 39(2), 231-236.
- Bell, S. W., Kempson, R. L. and Hendrickson, M. R. (1994). Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 18(6), 535-558.
- Bilyk, O., Coatham, M., Jewer, M., & Postovit, L. M. (2017). Epithelial-to-mesenchymal transition in the female reproductive tract: from normal functioning to disease pathology. *Frontiers in Oncology*, 7, 145.
- Brooks, S. E., Zhan, M., Cote, T. and Baquet, C. R. (2004). Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecologic Oncology*, 93(1), 204-208.
- Bodner-Adler, B., Bodner, K., Czerwenka, K., Kimberger, O., Leodolter, S. and Mayerhofer, K. (2005). Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. *Gynecologic oncology*, 96(1), 62-66.
- Botsis, D., Koliopoulos, C., Kondi-Pafitis, A. and Creatsas, G. (2006). Myxoid leiomyosarcoma of the uterus in a patient receiving tamoxifen therapy: a case report. *International Journal of Gynecological Pathology*, 25(2), 173-175.
- Burch, D. M. and Tavassoli, F. A. (2011). Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. *Histopathology*, 59(6), 1144-1155.
- Capozzi, V. A., Monfardini, L., Ceni, V., Cianciolo, A., Butera, D., Gaiano, M. and Berretta, R. (2020). Endometrial stromal sarcoma: A review of

- rare mesenchymal uterine neoplasm. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(11), 2221–2236.
- Chang, K. L., Crabtree, G. S., Lim-Tan, S. K., Kempson, R. L. and Hendrickson, M. R. (1990). Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 14(5), 415–438.
- Chen, L. and Yang, B. (2008). Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *International Journal of Gynecological Pathology*, 27(3), 326–332.
- Chiang, S., Ali, R., Melnyk, N., McAlpine, J. N., Huntsman, D. G., Gilks, C. B. and Oliva, E. (2011). Frequency of known gene rearrangements in endometrial stromal tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 35(9), 1364–1372.
- Chiang, S. and Oliva, E. (2011). Cytogenetic and molecular aberrations in endometrial stromal tumors. *Human Pathology*, 42(5), 609–617.
- Clement, P. B. (1989). Müllerian adenosarcomas of the uterus with sarcomatous overgrowth. A clinicopathological analysis of 10 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 13(1), 28–38.
- Clement, P. B. and Scully, R. E. (1974). Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of Müllerian mixed tumor. *Cancer*, 34(4), 1138–1149.
- Clement, P. B. and Scully, R. E. (1976). Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors: a clinicopathologic analysis of fourteen cases. *American Journal of Clinical Pathology*, 66(3), 512–525.
- Clement, P. B. and Scully, R. E. (1990). Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Human Pathology*, 21(4), 363–381.
- Clement, P. B. and Scully, R. E. (1992). Endometrial stromal sarcomas of the uterus with extensive endometrioid glandular differentiation: a report of three cases that caused problems in differential diagnosis. *International Journal of Gynecological Pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 11(3), 163–173.
- Czernobilsky, B., Hohlweg-Majert, P. and Dallenbach-Hellweg, G. (1983). Uterine adenosarcoma: A clinicopathologic study of 11 cases with a reevaluation of histologic criteria. *Archives of Gynecology*, 233(4), 281–294.
- D'Angelo, E., Espinosa, I., Ali, R., Gilks, C. B., van de Rijn, M., Lee, C. H. and Prat, J. (2011). Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis. *Gynecologic oncology*, 121(2), 328–333.

- de Brito, P. A., Silverberg, S. G. and Orenstein, J. M. (1993). Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian (mesodermal) tumor) of the female genital tract: immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. *Human pathology*, 24(2), 132-142.
- Dei Tos, A. P., Maestro, R., Doglioni, C., Piccinin, S., Libera, D. D., Boiocchi, M. and Fletcher, C. D. (1996). Tumor suppressor genes and related molecules in leiomyosarcoma. *The American journal of pathology*, 148(4), 1037.
- Dos Santos, L. A., Garg, K., Diaz, J. P., Soslow, R. A., Hensley, M. L., Alektiar, K. M., and Leitao Jr, M. M. (2011). Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecologic Oncology*, 121(2), 319-322.
- El-Khalfaoui, K., du Bois, A., Heitz, F., Kurzeder, C., Sehouli, J., & Harter, P. (2014). Current and future options in the management and treatment of uterine sarcoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6(1), 21-28.
- Emoto, M., Charnock-Jones, D. S., Licence, D. R., Ishiguro, M., Kawai, M., Yanaihara, A. and Smith, S. K. (2004). Localization of the VEGF and angiopoietin genes in uterine carcinosarcoma. *Gynecologic Oncology*, 95(3), 474-482.
- Euscher, E. D., Deavers, M. T., Lopez-Terrada, D., Lazar, A. J., Silva, E. G. and Malpica, A. (2008). Uterine tumors with neuroectodermal differentiation: a series of 17 cases and review of the literature. *The American Journal of Surgical Pathology*, 32(2), 219-228.
- Fadare, O., McCalip, B., Mariappan, M. R., Hileeto, D., & Parkash, V. (2005). An endometrial stromal tumor with osteoclast-like giant cells: Expanding the morphological spectrum. *Annals of Diagnostic Pathology*, 9(3), 160-165.
- Ferguson, S. E., Tornos, C., Hummer, A., Barakat, R. R., & Soslow, R. A. (2007). Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(11), 1653-1661.
- Giuntoli II, R. L., Metzinger, D. S., DiMarco, C. S., Cha, S. S., Sloan, J. A., Keeney, G. L. and Gostout, B. S. (2003). Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecologic Oncology*, 89(3), 460-469.
- Growdon, W. B., Roussel, B. N., Scialabba, V. L., Foster, R., Dias-Santagata, D., Iafrate, A. J. and Borger, D. R. (2011). Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. *Gynecologic Oncology*, 121(1), 212-217.
- Hall, K. L., Teneriello, M. G., Taylor, R. R., Lemon, S., Ebina, M., Linnoila, R. I. and Birrer, M. J. (1997). Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. *Gynecologic Oncology*, 65(2), 330-335.

- Halbwedl, I., Ullmann, R., Kremser, M. L., Man, Y. G., Isadi-Moud, N., Lax, S., and Moinfar, F. (2005). Chromosomal alterations in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization. *Gynecologic Oncology*, 97(2), 582-587.
- Huang, H. Y., Ladanyi, M. and Soslow, R. A. (2004). Molecular detection of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal neoplasms with classic and variant histology: evidence for genetic heterogeneity. *The American Journal of Surgical Pathology*, 28(2), 224-232.
- Hubalek, M., Ramoni, A., Mueller-Holzner, E. and Marth, C. (2004). Malignant mixed mesodermal tumor after tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecologic Oncology*, 95(1), 264-266.
- Hu, J., Khanna, V., Jones, M. and Surti, U. (2001). Genomic alterations in uterine leiomyosarcomas: potential markers for clinical diagnosis and prognosis. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 31(2), 117-124.
- Jeffers, M. D., Richmond, J. A. and Macaulay, E. M. (1995). Overexpression of the c-myc proto-oncogene occurs frequently in uterine sarcomas. *Modern Pathology*, 8(7), 701-704.
- Kerner, H. and Lichtig, C. (1993). Müllerian adenosarcoma presenting as cervical polyps: a report of seven cases and review of the literature. *Obstetrics and gynecology*, 81(5 (Pt 1)), 655-659.
- King, M. E., Dickersin, G. R. and Scully, R. E. (1982). Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 6(7), 589-598.
- Koontz, J. I., Soreng, A. L., Nucci, M., Kuo, F. C., Pauwels, P., van den Berghe, H., and Sklar, J. (2001). Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(11), 6348-6353.
- Lee, C. H., Mariño-Enriquez, A., Ou, W., Zhu, M., Ali, R. H., Chiang, S. and Nucci, M. R. (2012). The clinicopathologic features of YWHAЕ-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *The American Journal of Surgical Pathology*, 36(5), 641-653.
- Lloreta, J. and Prat, J. (1992). Endometrial stromal nodule with smooth and skeletal muscle components simulating stromal sarcoma. *International Journal of Gynecological Pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 11(4), 293-298.
- Markowski, D. N., Huhle, S., Nimzyk, R., Stenman, G., Löning, T. and Bullerdiek, J. (2013). MED12 mutations occurring in benign and malignant mammalian smooth muscle tumors. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 52(3), 297-304.

- Marshall, R. J., Braye, S. G. and Jones, D. B. (1986). Leiomyosarcoma of the uterus with giant cells resembling osteoclasts. *International Journal of Gynecological Pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 5(3), 260-268.
- Mayerhofer, K., Obermair, A., Windbichler, G., Petru, E., Kaider, A., Hefler, L. and Kainz, C. (1999). Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecologic Oncology*, 74(2), 196-201.
- McCluggage, W. G., Ganesan, R. and Herrington, C. S. (2009). Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis. *Histopathology*, 54(3), 365-373.
- McCluggage, W. G. and Young, R. H. (2008). Endometrial stromal sarcomas with true papillae and pseudopapillae. *International Journal of Gynecological Pathology*, 27(4), 555-561.
- Micci, F., Walter, C. U., Teixeira, M. R., Panagopoulos, I., Bjerkehagen, B., Sæter, G. and Heim, S. (2003). Cytogenetic and molecular genetic analyses of endometrial stromal sarcoma: nonrandom involvement of chromosome arms 6p and 7p and confirmation of JAZF1/JJAZ1 gene fusion in t (7; 17). *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 144(2), 119-124.
- Moloshok, T., Pearce, G. and Ryan, C. A. (1992). Oligouronide signaling of proteinase inhibitor genes in plants: structure-activity relationships of di- and trigalacturonic acids and their derivatives. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 294(2), 731-734.
- Momeni-Boroujeni, A. and Chiang, S. (2020). Uterine mesenchymal tumours: recent advances. *Histopathology*, 76(1), 64-75.
- Nordal, R. R., Kristensen, G. B., Stenwig, A. E., Nesland, J. M., Pettersen, E. O. and Trope, C. G. (1997). An evaluation of prognostic factors in uterine carcinosarcoma. *Gynecologic Oncology*, 67(3), 316-321.
- Nordal, R. R., Kristensen, G. B., Kern, J., Stenwig, A. E., Pettersen, E. O. and Tropé, C. G. (1995). The Prognostic Significance of 'Stage, Tumor Size, Cellular Atypia and DNA Ploidy in Uterine Leiomyosarcoma. *Acta Oncologica*, 34(6), 797-802.
- Norris, H. J. and Taylor, H. B. (1966). Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer*, 19(6), 755-766.
- Nucci, M. R., Harburger, D., Koontz, J., Dal Cin, P. and Sklar, J. (2007). Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(1), 65-70.
- Olah, K. S., Dunn, J. A. and Gee, H. (1992). Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of

- uterine sarcoma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 99(7), 590-594.
- Oliva, E., Clement, P. B. and Young, R. H. (2000). Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Advances in Anatomic Pathology*, 7(5), 257-281.
- Oliva, E., de Leval, L., Soslow, R. A. and Herens, C. (2007). High frequency of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal tumors with smooth muscle differentiation by interphase FISH detection. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(8), 1277-1284.
- Oliva, E., Egger, J. F. and Young, R. H. (2014). Primary endometrioid stromal sarcoma of the ovary: a clinicopathologic study of 27 cases with morphologic and behavioral features similar to those of uterine low-grade endometrial stromal sarcoma. *The American journal of surgical pathology*, 38(3), 305-315.
- Oliva, E., Young, R. H., Clement, P. B. and Scully, R. E. (1999). Myxoid and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 18(4), 310-319.
- O’neill, C. J., McBride, H. A., Connolly, L. E. and McCluggage, W. G. (2007). Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology*, 50(7), 851-858.
- Pautier, P., Genestie, C., Rey, A., Morice, P., Roche, B., Lhommé, C. and Duvillard, P. (2000). Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer*, 88(6), 1425-1431.
- Perri, T., Korach, J., Sadetzki, S., Oberman, B., Fridman, E. and Ben-Baruch, G. (2009). Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter?. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 19(2).
- Prat J. (2009). FIGO staging for uterine sarcomas. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 104(3), 177–178.
- Prayson, R. A., Goldblum, J. R. and Hart, W. R. (1997). Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *The American Journal of Surgical Pathology*, 21(4), 383-391.
- Quade, B. J., Pinto, Á. P., Howard, D. R., Peters III, W. A. and Crum, C. P. (1999). Frequent loss of heterozygosity for chromosome 10 in uterine leiomyosarcoma in contrast to leiomyoma. *The American Journal of Pathology*, 154(3), 945-950.

- Raspolini, M. R., Pinzani, P., Simi, L., Amunni, G., Villanucci, A., Paglierani, M. and Taddei, G. L. (2005). Uterine leiomyosarcomas express KIT protein but lack mutation (s) in exon 9 of c-KIT. *Gynecologic Oncology*, 98(2), 334-335.
- Reich, O. and Regauer, S. (2004). Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study. *Modern Pathology*, 17(1), 104-108.
- Rizzo, A., Pantaleo, M. A., Saponara, M., and Nannini, M. (2019). Current status of the adjuvant therapy in uterine sarcoma: A literature review. *World Journal of Clinical Cases*, 7(14), 1753-1763.
- Rushing, R. S., Shajahan, S., Chendil, D., Wilder, J. L., Pulliam, J., Lee, E. Y. and Lele, S. M. (2003). Uterine sarcomas express KIT protein but lack mutation (s) in exon 11 or 17 of c-KIT. *Gynecologic Oncology*, 91(1), 9-14.
- Romero-Pérez, L., Castilla, M. Á., López-García, M. Á., Díaz-Martín, J., Biscuola, M., Ramiro-Fuentes, S. and Palacios, J. (2013). Molecular events in endometrial carcinosarcomas and the role of high mobility group AT-hook 2 in endometrial carcinogenesis. *Human Pathology*, 44(2), 244-254.
- Saegusa, M., Hashimura, M., Kuwata, T. and Okayasu, I. (2009). Requirement of the Akt/ β -catenin pathway for uterine carcinosarcoma genesis, modulating E-cadherin expression through the transactivation of Slug. *The American Journal of Pathology*, 174(6), 2107-2115.
- Sah, S. P., and McCluggage, W. G. (2013). DOG1 immunoreactivity in uterine leiomyosarcomas. *Journal of Clinical Pathology*, 66(1), 40-43.
- Seidman, J. D. and Chauhan, S. (2003). Evaluation of the relationship between adenosarcoma and carcinosarcoma and a hypothesis of the histogenesis of uterine sarcomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 22(1), 75-82.
- Soslow, R. A., Ali, A. and Oliva, E. (2008). Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 32(7), 1013-1021.
- Spano, J. P., Soria, J. C., Kambouchner, M., Piperno-Neuman, S., Morin, F., Morere, J. F. and Breau, J. L. (2003). Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Medical Oncology*, 20(1), 87-93.
- Sreenan, J. J. and Hart, W. R. (1995). Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 19(6), 666-674.

- Sundar, S., Balega, J., Crosbie, E., Drake, A., Edmondson, R., Fotopoulou, C. and Walther, A. (2017). BGCS uterine cancer guidelines: recommendations for practice. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 213, 71-97.
- Tanner, E. J., Garg, K., Leitao Jr, M. M., Soslow, R. A., and Hensley, M. L. (2012). High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecologic Oncology*, 127(1), 27-31.
- Tavassoli, F. A., and Norris, H. J. (1981). Mesenchymal tumours of the uterus. VII. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology*, 5(1), 1-10.
- Thiel, F. C. and Halmen, S. (2018). Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma - a Review. *Oncology Research and Treatment*, 41(11), 687–692.
- Trzyna, W., McHugh, M., McCue, P. and McHugh, K. M. (1997). Molecular determination of the malignant potential of smooth muscle neoplasms. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 80(2), 211-217.
- Ulker, V., Yavuz, E., Gedikbasi, A., Numanoglu, C., Sudolmus, S. and Gulkilik, A. (2011). Uterine adenosarcoma with ovarian sex cord-like differentiation: a case report and review of the literature. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 50(4), 518-521.
- Wang, W. L., Soslow, R., Hensley, M., Asad, H., Zannoni, G. F., De Nictolis, M. and Oliva, E. (2011). Histopathologic prognostic factors in stage I leiomyosarcoma of the uterus: a detailed analysis of 27 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 35(4), 522-529.
- Yilmaz, A., Rush, D. S. and Soslow, R. A. (2002). Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: a report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. *The American Journal of Surgical Pathology*, 26(9), 1142-1150.
- Yilmaz, F., Ozdemir, N., Akalin, T., Veral, A., Dikmen, Y. and Erhan, Y. (2000). Uterine adenosarcoma with rhabdomyosarcomatous overgrowth. Brief communication. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 21(4), 430-432.

Bölüm 47

CİLT HASTALIKLARI VE BESLENME İLİŞKİSİ

Meryem Beyza ÇELİK¹

Esmanur DEMİR²

Ayşe GÜNEŞ BAYIR³

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye. E-mail: meryemcelik.1120@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-3944>

2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye. E-mail: dytend@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4922-9263>

3 Doç.Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye. E-mail: agunes@bezmialem.edu.tr, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9993-7850>

1. GİRİŞ

Deri, insan vücudu ve dış çevre arasında geniş bir temas yüzeyine sahiptir ve insan vücudunu dış ortamdan ayıran engel görevi görmektedir (Blanpain, 2006). İnsanların hayatta kalması için çok önemli rolleri olan bir organdır. Vücuttan su kaybı, radyasyon, sıcaklık değişimlerine uyum, travma ve enfeksiyonlardan korumak gibi görevlere sahiptir. İnsan cildinin bütünlüğü, kapasitesi ve potansiyeli çok sayıda çevresel faktörlerden etkilenirken aynı zamanda içeriden ve dışarıdan sürekli olarak çeşitli etkenlere maruz kalmaktadır (Schiavo, Aurilia ve Guerrera, 2004; Aikaterini ve diğerleri, 2013). Bu maruziyet sonucu cilt sağlığının bozulmasından, cilt hastalıklarına kadar ilerleyen süreçler meydana gelmektedir. Ciltteki anormallikler; genetik, güneş ışığı, mesleki hasar, kronik hastalıklar, ilaçlar, uyuşturucu kullanımı, beslenme alışkanlıkları, hormonal destek, psikosomatik stres ve düşük sosyoekonomik durum gibi faktörlerden etkilenmektedir (Aikaterini ve diğerleri, 2013). Bu faktörlerden beslenmenin, cilt sağlığı ile uzun süredir yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Changwei ve diğerleri, 2020). Beslenme alışkanlıkları ve yeme tutumları gibi etmenlerin, gençlikten yaşlanmaya ya da cilt hastalıklarına kadar cildin tüm biyolojik evrelerinde elzem olduğu tespit edilmiştir. Cilt hastalıklarına sahip olan kişilerin nasıl beslendiği, en çok hangi gıdaları tükettiği, nasıl bir diyet uyguladığı ve beslenme alışkanlıklarının cilt üzerindeki etkileri birçok kişi tarafından araştırma konusu olmuştur. Gıdalar ve cilt üzerindeki etkilerine örnek verilecek olursa; gıdaların hasarlı bir cildi düzelttiği ve tedavide iyileştirici etkileriyle yardım alınabildiği öte yandan herhangi bir cilt hastalığına da yol açabildiği veya kişinin sahip olduğu hastalığı tetikleyerek şiddetini daha da arttırabildiği gözlenmiştir (Changwei ve diğerleri, 2020; Katta ve Kramer, 2018; Yorulmaz ve Kılıç, 2014). Beslenme tedavisinin bazı cilt hastalarına faydası olurken bazı araştırmalarda gıdalar ve cilt sağlığı arasındaki bağlantı tartışma konusu olmuştur (Cartwright, Graber ve Gold, 2020). Bu durumun nedeni beslenme verilerinin eksikliği ve kontrollü çalışmaların kanıt düzeylerinin yetersizliğidir. Bu olumsuzluklara rağmen bazı cilt hastalıklarının etiolojisinde beslenme tedavisinin güçlü etkileri olduğu da bildirilmiştir.

2. BESLENME İLE İLİŞKİLİ CİLT HASTALIKLARI

Etiyolojisinde diyetin etkili olduğu kesin olarak kabul edilen cilt hastalıklarının başında dermatitis herpetiformis (DH) gelmektedir (Kaimal ve Thappa, 2010). Güçlü kanıtlar ve araştırmalar olmasına rağmen diyetin kesin rol oynamadığı diğer cilt hastalıkları içinde akne vulgaris, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, rosacea, vitiligo ve pemfigus sayılmaktadır. Diyetteki bazı vitamin ve minerallerin eksikliği beriberi, pellegra, gibi cilt hastalıklarının meydana gelmesinde etkili olduğu

bulunmuştur. Belirli bir besin ögesi eksikliği; yetersiz alım, uygun olmayan emilim veya anormal kullanım nedeniyle oluşabilir. Dolayısıyla; bazı cilt hastalıkları beslenme ile tedavi edilirken spesifik besin ögesi eksikliğinden kaynaklı cilt hastalıkları da oluşabilmektedir.

2.1. Dermatit Herpetiformis

Dermatit Herpetiformis (DH); uzun süreli, belirti vermeden ilerleyen, dizler, dirsekler ve kalçalarda kabarcıklı ve kaşıntılı döküntülere yol açan gluten hassasiyeti ile açık bir şekilde bağlantılı deri hastalığıdır (Karpati, 2012). DH, yalnızca gluten hassasiyeti değil çölyak hastalığı (ÇH) ile de ilişkili olduğu ve DH'nin çölyak hastalığının belirli bir deri bulgusu olduğu bildirilmektedir (Salmi, 2019). Finlandiya'da yapılan bir araştırmada ÇH arttığında DH prevalansının ne oranda değişeceğini belirlemek üzere bir çalışma yayınlanmıştır (Salmi ve diğerleri, 2011). Bu çalışmaya göre DH prevalansı 100.000 kişide 75,3 olarak bulunmuştur. Aynı bölgedeki ÇH'ye göre sekiz kat daha düşük prevalansa sahip olduğu gözlenmiştir. DH hastalığına sahip olan kişilerdeki kadın ve erkek oranı hemen hemen aynı olduğu not edilmiştir. DH, nadir bir hastalık olmasına karşın, Kafkas ırkında daha yaygın olduğu Japonlarında dahil olduğu Asya ırkında ise daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Japonlarda farklı alleller bulunduğu ve Kafkaslılara kıyasla hastalığın belirtilerinde birçok farklılık olduğu tespit edilmiştir (Shibahara ve diğerleri, 2002).

DH'nin tanısı 1969 yılında, ciltte farklılıklar ve deride granüler immünoglobulin A (IgA) birikimleri şeklinde tanımlanarak diğer deri hastalıklarından ayrı olduğu anlaşılmıştır (Van der Meer, 1969). Doğru teşhis için deride granüler IgA birikiminin direkt immüno Floresan incelemesiyle saptandığı belirtilmiştir. DH'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve hala net olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, çevresel ve immün sistemin düzensizliği gibi birçok faktörden etkilendiği düşünülmektedir (Ingen-Housz- Oro, 2011). DH hastalarında en çok kabul edilen patofizyolojik mekanizmanın bağışıklık tepkisi olduğu tahmin edilmektedir. Bu mekanizma; duyarlı kişilerin gluten etkisi altında kalktıktan sonra gastrointestinal mukozada inflamasyonla birlikte IgA otoantikörleri salgılaması devamında da IgA antikörlerinin deride birikerek lokal bağışıklık yanıtıyla deri lezyonlarını oluşturması ile açıklanmaktadır (Bonciani ve diğerleri, 2012). ÇH genetik olarak duyarlı olan bireylerde gluten maruziyeti sonucu ince bağırsakta enteropati ile gelişen otoimmün bir hastalıktır (Walker, Ludvigsson ve Sanders, 2017). DH ve ÇH birçok ortak özelliği paylaşmaktadır. İki hastalıkta da IgA otoantikörleri eşlik ettiği, epidermal transglutaminaz otoantijenlerinin iki hastalıkta da yakından bağlantılı olduğu, ÇD ve DH hastalarının HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 allellerine sahip olduğu saptanmıştır (Bolotin ve Petronic-Rosic, 2011; Spurkland ve diğerleri, 1997). DH hastalarında gastrointestinal

belirtiler sık görülmemesine rağmen, 1960'lı yıllarda DH hastalarından alınan ince bağırsak biyopsilerinde ÇH'de bulunan villöz atrofinin benzer histopatolojik görünümde olduğu gösterilmiştir (Marks, Shuster ve Watson, 1966). Öte yandan hastaların %25'i normal ince bağırsak yapısına sahip olduğu ardından bu gruptaki hastalarda çölyak tipi minör enteropati meydana geldiği, gama/delta intraepitelyal lenfositlerin arttığı ifade edilmiştir (Savilahti, Reunala ve Mäki, 1992). ÇH ve DH tanısı almış bireylerde ince bağırsakta sürekli devam eden inflamasyonun, malignite özellikle non-hodgkin lenfoma riskinin arttırdığı uzun süreli bir kohort çalışmasında raporlanmıştır (Grainge ve diğerleri, 2012).

2.1.1. Dermatit Herpetiformis ve Beslenme İlişkisi

Gluten maruziyeti sonucu gelişen inflamasyonu önlemek için ÇH ve DH hastalarının tedavisindeki temel yaklaşımın ömür boyu devam eden glutensiz diyet olduğu bildirilmektedir (Collin ve diğerleri, 2017; Reunala ve diğerleri, 2018). Bunun nedeninin, deride gözlenen döküntülerin ve ince bağırsak villöz atrofinin glutene bağımlı olmasıdır. Glutensiz diyet sonrası semptomların uzun süreli de olsa azalması ve gluten etkisi ardından semptomların devam etmesi glutensiz diyetin DH hastaları için faydalı olduğunun bir kanıtıdır. Glutensiz diyet; buğday, çavdar, arpa ve yulaf gibi gıdalarda bulunan bir protein olan glutenden yoksun bir beslenme şekli olarak tanımlanmaktadır (Melini ve Melini, 2019). Glutensiz diyetle yulafın tüketilmesi hala tartışma konusudur. Yulafın yüksek besin değeri, sağlık açısından birçok yararı ve hastalar tarafından daha fazla tolere edilebilmesi nedeniyle belirli bir dozda glutensiz yulafın kullanımına izin verilmektedir ancak bu durum sadece remisyondaki çölyak hastaları için geçerli bulunup, yeni tanısı konmuş çölyak hastaları için güvenli bulunmamıştır (Hoffmanová ve diğerleri, 2019; Comino, Moreno ve Sousa, 2015). Ek olarak yulafın toplanması, depolanması ve taşınması sırasında oluşabilecek kontaminasyon riski göz ardı edilmemelidir. Glutensiz diyet, DH'li hastalarda deri bulgularına kıyasla gastrointestinal semptomları çok daha hızlı bir şekilde çözmektedir. Yapılan çalışmalara göre glutensiz diyet sonrası deri lezyonlarının iyileşmesi aylar hatta yıllar sürebildiği gözlenmiştir (Fry ve diğerleri, 1973; Reunala ve diğerleri, 1977). Bu nedenle glutensiz diyetle beraber gastrointestinal semptomlar üzerinde etkisi olmayan, ancak deri lezyonlarının daha hızlı bir şekilde çözülebilmesini sağlayan farmakolojik tedaviden yardım alınmıştır. Bir süre sonra dapson isimli ilaç önce yavaş yavaş azaltılıp, daha sonra tamamen kesilip, glutensiz diyet ile devam edilmiştir. Literatürde yapılan birçok çalışmada glutensiz diyetin, ilaca olan gereksinimi ortadan kaldırdığı ve uzun yıllar süren sıkı bir glutensiz diyetin sonunda DH'li hastalarda derideki IgA antikorlarının ve epidermal transglütaminazların kaybolduğu gözlenmiştir (Garioch ve diğerleri, 1994; Egan ve diğerleri, 1997; Hietikko

ve diğerleri, 2018). Sıkı bir glutensiz diyetle uyulmasına rağmen, DH hastalarının yaklaşık %2'sinin tedaviye cevap vermeyip dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar için refrakter DH terimi kullanılmaktadır. Refrakter DH hastalarında deri belirtilerinin düzelmesi için ek olarak ilaç tedavisi alması gerektiği ve bu gruptaki hastalığın iyi huylu olup lenfoma geliştirmede kaydedilmiştir. Glutensiz diyetin; refrakter çölyak hastalarının tersine, refrakter DH hastalarında ince bağırsak mukozasında iyileşme gösterdiği ancak deri döküntülerinde IgA birikimine neden olduğu belirtilmiştir (Hervonen ve diğerleri, 2016). Yapılan çalışmalarda glutensiz diyetin lenfoma oluşumuna karşı önleyici bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir (Grainage ve diğerleri, 2012; Collin ve diğerleri, 2017; Hervonen ve diğerleri, 2005; Lewis ve diğerleri, 1996). DH hastalarında 5 yıldan fazla süre sıkı bir glutensiz diyetle bağlı kalındığında lenfoma sıklığının artmadığı ifade edilmiştir (Lewis ve diğerleri, 1996). Ayrıca, glutensiz diyetle tam anlamıyla bağlı kalındığında HD hastalarında mortaliteye neden olabilecek tüm problemleri önlediği görülmüştür (Hervonen ve diğerleri, 2012). DH hastalarında glutensiz diyetin pek çok avantajı olduğu belirtilmektedir. İnce bağırsak villöz atrofilerini ve deri döküntülerini iyileştirdiği, ilaç ihtiyacını azalttığı veya tamamen ortadan kaldırdığı, besin maddelerinin malabsorbsiyonunu önleyerek demir, B12 vitamini ve folatın yetersizliğini engellediği, yaşam kalitesini artırdığı ve hastalık sırasında oluşabilecek komplikasyonları önlediği uzun süreli kohort çalışmaları ve araştırmalarla doğrulanmıştır (Comino ve diğerleri, 2015; Garioch ve diğerleri, 1994; Egan ve diğerleri, 1997; Lewis ve diğerleri, 1996; Hervonen ve diğerleri, 2012; Turchin ve Barankin, 2005). Bu durum DH hastalarının, uyumu ne kadar zorda olsa glutensiz diyeti uygulamasını teşvik edecek bir sonuç olarak gösterilmektedir. Glutensiz diyetin DH tedavisinde birçok yararı bulunmasına rağmen, hastalar tarafından tam olarak kabul edilememiştir (Turchin ve Barankin, 2005). Bunun nedeni, glutensiz diyetin yararlarla birlikte birçok dezavantaja da sahip olmasıdır. Bu dezavantajlar arasında; tüketilen tüm besinlerin dikkatle takip edilmesi gereksinimi, sosyal ortamlarda sınırlamalar getirmesi ve uzun süren planlamaların yapılması olarak sıralanabilir. Hastaların, gıdaların içinde gluten olup olmadığını anlamak için gıda etiketi okuması ve güvenli olmayan ürünlerden kaçınması önerilir. Buğday, çavdar, arpa ve yulafın yanı sıra birçok gıda bileşeni gluten içerebilir. Bu gıda bileşenlerine; gıda katkı maddeleri, renklendiriciler, yapay renklendiriciler, emülgatörler, ekşiyanlar, tatlandırıcılar, yapay tatlandırıcılar, maltlar, hidrolize bitki proteini, hidrolize bitkisel protein, monosodyum glutamat, koruyucular, nişastalar, değiştirilmiş gıda nişastaları ve sirkeye örnek verilebilir (Rottmann, 1991). Refrakter DH hastalarında iyodun, lokal kemotaksi ve nötrofil göçünü uyarak hastalığın belirtilerinin şiddetlenmesine sebep olduğu; bu yüzden balık, yosun ve deniz ürünleri gibi iyot içeren gıdaların,

ek olarak iyotlu tuzlarında tüketimine karşı çekimser olunması gerektiği bildirilmiştir. Glutensiz diyetle tam anlamıyla doğru bir şekilde bağlı kalmak oldukça zor, tecrübe, bilgi ve deneyim gerektiren bir durumdur. Bu nedenle doktor, diyetisyenden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından düzenli aralıklarla takip edilmesi ve yardım alınması son derece önemlidir. Bu takibin amacı; glutensiz diyetle uyumu, dislipidemi, malabsorbsiyon oluşup oluşmadığını ve oluşabilecek yan etkileri değerlendirmektir (Al-Toma ve diğerleri, 2019).

2.2. Akne Vulgaris

Akne vulgaris, saç folikülü, kıl gövdesi ve yağ bezinden oluşan birimin (pilosebace ünitenin), hormonal kaynaklı sebum sentezinin artması, değişmiş keratinizasyon, inflamasyon ve *Propionibacterium acnes* aracılığıyla yüz, göğüs, boyun ve sırtta kıl köklerinin bakteriyel birikimi yoluyla oluşan, uzun süreli seyreden ve inflamasyona yol açan bir hastalıktır (Williams, Dellavalle ve Garner, 2012).

2.2.1. Akne Vulgarisin Epidemiyolojisi ve Prevalansı

Akne dünya nüfusunun %9,4'ünü etkilediği, bu yüzden dünya genelinde en sık görülen sekizinci hastalık olarak tanımlandığı bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, aknenin her yaşta ve her iki cinsiyette de ortaya çıkabildiği, en fazla ergenlerde görüldüğü ve erkek çocuklarında hastalığın daha ağır şekillerde belirti verebileceği ifade edilmiştir (Tan ve Bhate, 2015). Şiddetli ve orta dereceli akne gençlerin yaklaşık beşte birini etkilediği, 15-17 yaş arası kişilerin çoğunda görülebileceği, erken ergenlik nedeniyle daha genç yaşta da görülebildiği tespit edilmiştir (Bhate ve Williams, 2013). Aknenin kişilerde yirmili yaşlarda %64 ve otuzlu yaşlarda %43 oranında devam ettiği görülmüştür. Genetik olarak akneye yatkın bireylerde daha erken yaşta ve daha şiddetli formlarda ortaya çıkabilir. Çinli lisans öğrencileriyle yapılan bir çalışmada aknenin birini dereceden akrabalarda görülme yaygınlığı %78 olarak bulunmuştur (Wei ve diğerleri, 2010). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada yüksek sosyoekonomik gruplarda akne insidansının daha fazla olduğu bulunmuştur (Al-Saeed ve diğerleri, 2007).

2.2.2. Akne Vulgaris ve Beslenme İlişkisi

Akne vulgarisin patogenezi ve gelişiminde; genetik, çevresel, hormonal ve mekanik faktörler, hava kirliliği, tahriş edici cilt bakım ürünleri, ilaçlar, stres ve yaşam tarzı gibi birçok değişken rol oynamaktadır (Claudel ve diğerleri, 2018). Bu değişkenler arasında diyetle bulunmaktadır. Literatürde eski yıllardan beri diyet ve akne arasındaki ilişki araştırma konusu olmuştur. Yüksek glisemik yüklü diyet, fazla doymuş ve trans yağ, çikolata, süt ürünleri, akne oluşumunda suçlanan gıdalar olmuştur. Yaşları

18-25 arasında değişen toplam 248 genç yetişkinlerden oluşan New York'ta yapılan bir kohort çalışmasında akne şiddeti ve diyet içerikleri araştırılmıştır (Burris, Rietkerk ve Woolf, 2014). Sonuçlara göre orta/şiddetli aknesi olan katılımcıların; hafif aknesi olan veya hiç aknesi olmayan katılımcılarla kıyasla, glisemik indeksi daha yüksek diyet, daha fazla ilave ve toplam şeker, daha fazla günlük süt tüketimi, daha fazla trans ve doymuş yağ alımı ve günlük daha az balık tükettikleri bulunmuştur. Diyetin aknenin şiddetini arttırdığını ya da katkısının olduğunu katılımcıların %58,1'i kavramıştır. Ülkemizde yapılan çok merkezli, ileriye dönük bir vaka kontrol çalışmasına 3826 hasta ve 759 kontrol hastası katılmıştır. Katılımcıların akne tipleri en sık hafif akne olarak belirlenmiştir (Karadağ ve diğerleri, 2019). Akneler en sık yüzde devamında ise gövdede sınırlandırılmıştır. Vakaların ailelerinde akne geçmişi olması hastalık tipinin daha şiddetli görülmesine sebebiyet verirken, aknenin alevlenmesine neden olan en yaygın neden psikolojik stres olarak bildirilmiştir. Akne ile bağlantılı gıdalar arasında çikolata, ekmek, yeşil çay, süt, beyaz şeker, olgun muz, dondurma, elma, portakal ve kırmızı et bulunmaktadır. Aknenin en fazla ergen ve genç yetişkinlerde görüldüğü bilinmektedir. Orta ve şiddetli aknesi olan yaşları 10-24 arasında değişen 563 katılımcıya akne ve çeşitli faktörler arasındaki bağlantı incelenmiştir (Grossi ve diğerleri, 2016). Bu çalışmaya göre, aknesi olan katılımcılarda aile öyküsü, obezite ($BKİ \geq 30$), yağsız süt, peynir, yoğurt, tatlılar, kekler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışma katılımcıların az miktarda balık ve kısıtlı sebze-meyve tükettiğini rapor etmiştir. Glisemik indeks (GI) 50 g bir karbonhidrat içeren bir gıdanın tüketilmesinden sonra kan şekeri düzeyini saf glukozu göre ne kadar arttırdığının ölçüsüdür (Vega-López, Venn ve Slavin, 2018). Glisemik yük (GY) ise karbonhidrat içeren gıdanın yenilen miktarının kan şekerini ne kadar etkilediğini ölçmektedir. Uzun süreli olarak yüksek glisemik yüke sahip karbonhidratların tüketilmesi sonucu hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişir. (Cordain, 2005; Emiroğlu, Cengiz ve Kemeriz, 2015). Dolaşımda insülin seviyelerinin yüksek seyretmesi sonucu androjenlerin sentezi artar. Androjenlerin fazla sentezlenmesi akne patogenezinin başlıca etkisi olan aşırı sebum üretimi ile sonuçlanmaktadır. Hiperinsülinemi, keratinosit hiperplazisi ve apoptozu düzenleyen dolaşımdaki İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1 (IGF-1) ve insülin-büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerini değiştirir (Costa, Lage ve Moisés, 2010). IGF-1 düzeyi artıp, IGFBP-3 düzeyi azalır. Bu orantının bozulmasıyla birlikte keratinosit hiperplazisi oluşur. IGF-1 ek olarak androjenler, büyüme hormonlarının üretimini de artırır. Dolayısıyla endojen IGF-1 miktarı daha da artar ve sebum üretimini sürekli olarak fazlaştıran bir pozitif geri besleme mekanizmasını meydana gelir. Bununla birlikte IGF-1 gibi hormonların serum konsantrasyonları azaldıkça, akne şiddetinin de azalması bu mekanizmaları destekleyen bir sonuç olarak

ortaya çıkmaktadır (Ben-Amitai ve Laron, 2011). Akne patogenezinde ve sebum üretiminde IGF-1 ve androjenlerin görevi vardır. İnsülin, cinsiyet hormonu bağlayıcı protein (CHBP), sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 (SDEBP-1) ve inflamatuvar araçlar akne patogenezi ile bağlantılı bulunmuştur (Burris, Rietkerk ve Woolf, 2013). Ek olarak insülin, IGF-1 ve androjenler karaciğerden salgılanan cinsiyet hormonu bağlayıcı proteinin (CHBP) sentezlenmesini engeller. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda batılı toplumlarda akne görülme sıklığı batılı olmayan toplumlara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Cordain ve diğerleri, 2002). Akne gelişiminde genetik faktörler yok sayılamaz ancak batılı olmayan iki toplumda 1300 denegin hiçbirinde akne görülmemesinin nedeni olarak sadece genetik değil, çevresel faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu toplumların çok az rafine gıda, minimum süt ürünü, alkol, şeker ve tuz içeren, insülin seviyelerini yükseltmeyen düşük glisemik indeksli, ağırlıklı olarak sebze ve meyvelerin bulunduğu, Batı tarzı diyetten uzak bir beslenme şeklini kabul ettikleri görülmektedir. Bu çalışmaya göre; düşük glisemik yüklü diyetin, hormonları olumlu etkilemesi nedeniyle akne tedavisinde iyileştirici bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Berrino ve diğerleri, 2011). Bununla birlikte glisemik yükü düşük olan diyetlerin; insülin metabolizmasını iyileştirdiği ve CHBP düzeylerini artırarak serum testosteron ve açlık glikoz düzeylerini azalttığı belirtilmiştir. Bu hormonal farklılıkların sebum üretimini de azaltarak akne tedavisini olumlu etkilediği ifade edilmiştir. Glisemik indeks ve glisemik yükün akne patogenezinde rol oynayabileceğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır (Kwon ve diğerleri, 2012; Smith ve diğerleri, 2007; Smith ve diğerleri, 2008). Bu çalışmalardan birinde randomize kontrollü 32 Koreli hastada on haftalık glisemik yükü düşük olan diyeti uygulayan grubun akne şiddetinin anlamlı ölçüde bir iyileşme gösterdiği ayrıca histopatolojik incelemede yağ bezlerinin küçüldüğü, iltihaplanmanın azaldığı ve inflamatuvar sitokinlerde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Kwon ve diğerleri, 2012). Başka bir çalışmada glisemik yükü düşük olan bir diyetin, yüksek glisemik yüklü diyetle göre; toplam lezyon sayısını daha fazla azalttığı, serbest androjen düzeyini düşürdüğü ve IGFBP-3 düzeylerini arttırdığı görülmüştür (Smith ve diğerleri, 2007). Başka bir çalışmada 12 erkek akne hastasına düşük glisemik yüklü ve yüksek glisemik yüklü iki diyet yedi gün boyunca uygulanmıştır (Smith ve diğerleri, 2008). Hastaların yarısından fazlasının tükettiği (n=7) düşük glisemik yüklü diyet %25 protein, %45 karbonhidrat içerirken; yüksek glisemik yüklü diyet %15 protein, %55 karbonhidrat içermektedir. Çalışmanın sonunda düşük glisemik yüklü diyet uygulayan hastaların yüksek glisemik yüklü diyet uygulayan gruba göre; HOMA-IR değerleri daha düşük, CHBP seviyeleri daha az, IGFBP-3 seviyeleri önemli ölçüde daha fazla bulunmuştur. Bu bulgulara göre, glisemik yükü fazla olan diyetlerin; IGF-1'in aktivitesini ve cinsiyet hormonlarının

konsantrasyonlarını artırabileceği dolayısıyla akne gelişimine zemin hazırlayıcı etkiler sunabileceği düşünülmektedir. Başka bir taraftan; diyetin glisemik yük içeriği düştükçe IGF-1 aktivitesini ve cinsiyet hormonlarının konsantrasyonlarını azaltabileceği, dolayısıyla akne gelişimine zemin hazırlayıcı değişkenleri hafifletebileceği düşünülmektedir.

Aknesi olan kişiler ve olmayan kişilerin tükettikleri besin ve diyet içeriklerinin araştırıldığı çalışmalarda literatürde mevcuttur (Çerman ve diğerleri, 2016; Burris ve diğerleri, 2017). Bu çalışmalardan birinde aknesi olan 50 hasta ve aknesi olmayan 36 sağlıklı kontrol deneğin; glisemik yükü, glisemik indeksi, insülin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, adiponektin ve insülin direnci ölçülmüştür (Çerman ve diğerleri, 2016). Kontrol grubuna göre aknesi olan hastalarda glisemik yük ve glisemik indeks seviyeleri önemli ölçüde daha fazla ve serum adiponektin seviyeleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmaya göre yüksek glisemik yüklü ve inekslı diyetin akne gelişiminde yer aldığı saptanmıştır. Glisemik indeks ve serum adiponektin düzeyleri arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu ve adiponektin düzeylerinin akne patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. New York'da yapılan bir çalışmada orta/şiddetli aknesi olan (n=32) ve olmayan kontrol grubunun (n=32) glisemik indeks/glisemik yük ve akne ile ilgili değişkenleri araştırılmıştır (Burris ve diğerleri, 2017). Sonuçlarda orta/şiddetli aknesi olan kişilerin, olmayan sağlıklı kişilere göre daha fazla karbonhidrat içeren ve daha yüksek glisemik yüklü diyet benimsediği, daha yüksek insülin ve IGF-1 seviyelerine, daha yüksek insülin direncine ve CHBP düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte katılımcıların yarısından fazlası gıda kaynaklı aknesi olduğunu belirtmiştir. Orta/şiddetli aknesi olan kişilerin, sağlıklı kişilere göre daha düşük bir yaşam kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre; diyetin toplam karbonhidrat içeriği, karbonhidrattan gelen yüzdesi, karbonhidratların glisemik yükü ve akne arasında bir bağlantı olduğu saptanmıştır. Tüm çalışmaların sonucunda akne vulgaris oluşumunda ve gelişiminde yüksek glisemik yüklü ve yüksek glisemik indeksli diyetin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Çikolatanın, aknenin şiddetini arttırdığı ve gelişiminde rol oynadığı düşüncesi çalışmalarda araştırma konusu olmuştur. Bununla birlikte çalışmaların büyük bir kısmında kesin, net olmayan ve çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Akne geçmişi olan yaşları 18-35 arasında değişen erkeklerde (n=14) çikolata tüketiminin akne şiddeti üzerindeki etkisinin araştırıldığı çift-kör bir çalışma yayınlanmıştır (Caperton ve diğerleri, 2014). Bu çalışmada deneklere şekersiz %100 kakao ve hidrolize jelatin tozu ya da ikisinin birleşimi ile oluşturulmuş kapsüller verildikten sonra kakao tüketimi ile birlikte akne lezyonlarında anlamlı ölçüde bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre kakao tüketimi ve akne lezyon sayısı güçlü

bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Ancak çalışmada tek bir marka çikolata kullanımı ve katılımcıların sadece erkek olması sınırlamaların olduğunu göstermektedir. Fransa'da 24.452 katılımcıyı içeren prospektif bir kohort çalışmasında yetişkinlerde beslenme davranışı ve mevcut akne arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Penso ve diğerleri, 2020). Bu çalışmaya göre; aknesi olan grubun olmayanlara göre anlamlı derecede daha fazla süt, yağlı ve şekerli yiyecekler, şekerli içecekler, sütlü çikolata, atıştırmalıklar ve hazır yiyecekler tükettiği, yine aknesi olan grubun olmayanlara göre; daha az et, balık, sebze, meyve ve bitter çikolata tükettiği saptanmıştır. Bulgularda mevcut akne ile yağlı ve şekerli ürünler, süt, şekerli içeceklerin tüketilmesi arasında anlamlı ölçüde bir ilişki bulunmuştur. Yağlı ve şekerli ürün bileşimi fazla olan diyet mevcut akne ile bağdaştırılmıştır. Ancak çikolata ve şekerli yiyeceklerin tüketiminin akne gelişimine etkisinin, yüksek glisemik indeksten mi yoksa direkt olarak çikolata ve şeker alımının mı neden olduğu belirsizliğini korumaktadır. Çikolata ve kakaonun akne gelişimine olan etkisine dair literatürdeki bulgular çelişkilidir ve net bir sonuç olmamasından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Süt ve ürünlerindeki hormonlar ve büyüme faktörlerinin, büyüme hormonu ve IGF-1'i uyardığı, dolayısıyla IGF-1'in IGFBP-3 oranını arttırarak akne gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (Rich-Edwards ve diğerleri, 2007). Sütün akne gelişiminde yer almasının bir başka temel nedeni hamile ineklerin ürettiği sütün steroid ve androjenleri kapsaması görüşüdür (Danby, 2011). İnek sütü proteinin büyük bir kısmı kazein (%80) ve geri kalan kısmı ise peynir altı suyu proteinleridir (%20) (Kumari ve Thappa, 2013). Sütün insülinotropik etkili kısmı peynir altı suyu proteinlerinde mevcuttur, kazein ise peynir altı suyundan daha fazla IGF-1'i uyarıcıdır. Peynir altı suyu proteinlerinin insülinotropik etkisi sebebi ile hiperinsülinemi oluşurken ayrıca IGF-1 düzeyleri de yükselir. Spor salonlarında veya spor yapan kişilerin kas ağırlığını arttırmak için sıkça kullandığı peynir altı suyu protein takviyesi (whey protein tozu) bilinçsiz ve kötüye kullanıldığında IGF-1 düzeylerini arttıracığı için sıklıkla akne gelişimine ya da var olan aknelerin şiddetlenmesine neden olur (Pontes ve diğerleri, 2013). Peynir altı suyu protein desteği başlandıktan sonra yaşları 14-18 arasında değişen beş genç erkek vakada akne başlangıcı görülmüştür (Silverberg, 2012). Hastalar farmakolojik tedaviye zayıf yanıt vermişlerdir. Peynir altı suyu protein desteği kesildikten sonra vakaların %80'inde akne lezyonlarının geçtiği, %20'si ise peynir altı suyu takviyesi başlandıktan sonra lezyonların yeniden şiddetlendiği belirtilmiştir. Fransa'da 24.452 katılımcıyı içeren yetişkinlerde beslenme davranışı ve mevcut akne arasındaki ilişkisinin incelendiği prospektif kohort çalışmasında süt tüketimi ile akne arasında ilişki tespit edilmiştir (Penso ve diğerleri, 2020). Ayrıca aknesi olan kişiler, aknesi olmayan kişilerle

karşılaştırıldığında sütü önemli ölçüde daha fazla tükettikleri bulunmuştur. Süt ürünleri tüketimi ve akne vulgaris ile ilgili 2018'de yapılan kapsamlı bir meta analiz yapılmıştır (Juhl ve diğerleri, 2018). Bu meta analize göre, miktar veya sıklıktan bağımsız herhangi bir süt (tam yağlı, az yağlı, yağsız süt) ve yoğurt alımı 7-30 yaşındaki kişilere göre hiç tüketmeyenlerle karşılaştırıldığında akne gelişimi için daha yüksek bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Tam yağlı süt daha düşük risk faktörü iken, yağsız/az yağlı sütün daha yüksek risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Farklı araştırmacılar sütün, akne patogenezindeki rolünün yağ ve süt içeriğinden ziyade glisemik indeks değeri ile ilişkili olabileceğini raporlamışlardır (Bhate ve Williams, 2013). Malezya'da 2012 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında vaka grubu kontrol grubuna göre daha fazla süt ve dondurma alımı akne vulgaris oluşumu ile pozitif kolerasyon göstermiştir (Ismail, Manaf ve Azizan, 2012). Haftada bir veya daha fazla kez süt tüketimi akne oluşumunu 4 kat arttırmış, haftada bir veya daha fazla kez dondurma alanlar, dondurma tüketmeyenlere kıyasla 4 kat daha fazla akne oluşma riskine sahip oldukları bulunmuştur. Aynı çalışma vaka grubunun, kontrol grubuna kıyasla diyetlerindeki glisemik yükün daha fazla, diyet enerji içeriklerinin daha yüksek olduğu, ancak peynir alımı açısından gruplarında anlamlı bir farklılık görülmediği not edilmiştir. Ek olarak; yağsız süt ve yağlı sütün farkı glisemik indeks değerleri göz önüne alındığında akne oluşumuna neden olmasının muhtemel sebebi, kan insülin düzeylerinin ne kadar yükselttiği ile belirlenen insülin indeksidir (Hoyt, Hickey ve Cordain, 2005). Hiperinsülinemiyi esas alan bu görüşe göre sütün, yağlı-yagsız ayrımı olmadan yüksek bir insülin indeksine sahip olduğu, süte göre peynirin insülin indeksinin daha düşük olduğu, dondurmanın ise çok yüksek bir insülin indeksine sahip olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden dondurma tüketimi ve akne arasında daha kesin sonuçlar varken, diğer süt ürünlerine kıyasla peynir ve akne arasında daha belirsiz sonuçlar bulunmaktadır (Baldwin ve Tan, 2021).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre klasik bir Batı diyeti benimsemeyen nüfuslarda, akne prevalansının düşük olması omega-3 yağ asitlerinin akne de yararlı olabileceğini düşündürür (Cordain ve diğerleri, 2002). Daha önce tartışılan Batılı olmayan iki toplulukta akne görülmemesinin nedeni diyetteki glisemik indeks yükünün az olması ve Batı tarzı bir diyetten uzak durmalarıydı. Bununla birlikte bu topluluklarda akne görülmemesinin diğer bir nedeni omega-3 yağ asidi içeriğinin fazla olması ile açıklanabildiği düşünülmektedir. Modern Batı diyeti yüksek omega-6 ve düşük omega-3 yağ asidi içerdiği bilinmektedir. Diyetle omega-6 yağ asidinin, omega-3 yağ asidine kıyasla daha fazla tüketimi daha doğrusu omega-6/omega-3 oranının artması inflamatuvar süreçlerin önemli bir belirleyicisidir (Bowe, Joshi ve Shalita, 2010). Batı diyetinde

fazla olan omega-6 yağ asidi araşidonik asit bakımından zengindir (Calder, 2010). Araşidonik asitten sentezlenen eikozanoidler ve proinflatuar sitokinler iltihaplanmayı başlatırlar. Sebum üretimi, kimyasal lökotrien B4 (LTB4) tarafından artmaktadır (Bowe ve diğerleri, 2010). Araşidonik asidin LTB4'e dönüşümü omega-3 yağ asitleri ve balık yağlarından elde edilen eikosapentaenoik asit (EPA) ve γ -linolenik asit (GLA) tarafından engellenmektedir. Omega-3 yağ asitleri özellikle EPA; LTB4, prostaglandin E2 ve proinflatuar sitokinlerin salınımını inhibe ederek inflamasyonun önüne geçmektedir (Bowe ve diğerleri, 2010; James, Gibson ve Cleland, 2000). Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, akne patogeneğinde rol oynayan IGF-1 düzeyini düşürür. Dolayısıyla omega-3 yağ asitlerinin tüketiminin artması iltihaplı akne gelişimini yatıştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda akneli hastaların daha az balık tükettiği ve düşük balık tüketiminin akne şiddeti ile bağlantılı olduğu görülmüştür (Burris ve diğerleri, 2014; Grossi ve diğerleri, 2016; Penso ve diğerleri, 2020). Omega-3 yağ asidi ve γ -linolenik asit diyet takviyesinin akne üzerindeki etkisinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada hafif-orta şiddetli aknesi olan 45 katılımcıya on haftalık bir diyet girişimi uygulanmıştır (Jung ve diğerleri, 2014). Katılımcılara omega-3 yağ asidi (2000 mg EPA ve DHA), γ -linoleik asit (400 mg linoleik asit içeren hodon yağı) verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. On haftalık omega-3 ve γ -linoleik asit takviyesinden sonra katılımcıların inflammatuar ve inflammatuar olmayan akne lezyonlarının anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre akne hastalarına omega-3 yağ asidi ve γ -linoleik asit takviyesinin yardımcı tedavi için yararlı olabileceği düşünülmektedir.

2.3. Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD), çocukluk çağında sıklıkla görülen alerjik rinit, astım, gıda alerjileri gibi diğer atopik bulgularla ilintili olan, multifaktöriyel, kronik nüks eden inflammatuar bir hastalıktır (Avena-Woods, 2017). Dermatit ve egzama çoğunlukla benzer anlamda kullanılırken, bazı doktorlar ve hastalar tarafından AD kelimesi daha yaygın kullanılmaktadır (Hanifin, 2009). Egzama; kaşıntılı, papüloveziküler bazen de deri lekelerinin kırmızı ve pullu hale geldiği 'ağlayan dermatit' ile karakterize inflammatuar bir cilt hastalığı grubunu temsil eder. Egzama büyük olasılıkla en yaygın görülen kutanöz rahatsızlıklardan olduğu not edilmiştir. Yunanca *eczeo*'dan (kaynatmak ya da köpürmek) türetilen isim akut, süngerimsi ve ara sıra veziküler cilt doku bozuklukları ile karakterizedir.

2.3.1. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi ve Prevalansı

AD, ülkelere ve yaş gruplarına göre farklılık göstermekte olup, gelişmekte olan ülkelere göre Amerika Birleşik Devletleri gibi zengin gelişmiş ülkelerde daha sık ortaya çıkmaktadır (Silverberg, 2016). AD

prevalansı çocuklarda %15-20, yetişkinlerde %1-3 olarak düşünülmele beraber sanayileşmiş ülkelerde hastalığın yaygınlığı son on yıla göre 2-3 kat daha fazladır (Nutten, 2015). Tüm dünyadaki pediatrik popülasyonun incelendiği Çocuklukta Astım ve Alerjiler Uluslararası Çalışmasında 100 ülkede iki milyona yakın çocuğun alerjileri değerlendirilmiştir (Odhiambo ve diğerleri, 2009). Bu çalışmaya göre bazı ülkedeki çocukların %20'den çoğunun AD'den etkilendiği, hastalığın görülme sıklığının ülkeler arasında farklılaştığı bildirilmiştir. Bilgilere göre Hindistan'daki AD prevalansı 6-7 yaş aralığındaki çocuklarda %0,9 iken, Ekvator'da %22,5, Asya ve Latin Amerika'da prevalansın yüksek olduğu bulunmuştur. 13-14 yaş aralığındaki çocuklarda Çin'de %0,2 iken, Columbia'da %24,6'ya kadar yükseldiği görülmüştür. Avrupa, Latin Amerika, Afrika dahil değerlendirilen dokuz ülkenin dördünde %15 ten fazla bir sıklık tespit edilmiştir. AD prevalansının dünya çapında arttığına dair bilgiler belirsizliğini korumaktadır (Williams ve diğerleri, 2008). Bununla birlikte 13-14 yaş aralığındaki çocuklarda Birleşik Krallık ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde AD prevalansı azalırken, Latin Amerika ve Güney Doğu Asya gibi düşük gelirli ve gelişmekte olan ülkelere AD prevalansının artmaya devam ettiği bulunmuştur. Ayrıca 6-7 yaş aralığındaki çocuklarda çoğu bölgede belirtilerde şiddetlenme gözlemlendiği de tespit edilmiştir.

Hastalık, en sık 3-6 aylıkken ortaya çıkar ancak her yaşta görülebilmektedir (Eichenfield ve diğerleri, 2014). AD'li kişilerin %60'ı hayatın birinci yılında, %90'ı beş yaşında döküntü oluşturur. Vakaların büyük bir kısmında yetişkinlik döneminde hastalık düzelirken, %10-30'unda yetişkinlik döneminde de belirtiler devam eder (Ellis ve diğerleri, 2012). AD'nin yetişkinlerdeki görülme sıklığı %1-3 olmasına karşın, sanayileşmiş ülkelerde yaşlı hasta nüfusunda insidansın arttığı gözlenmiştir. AD'nin kalıcılığının incelendiği 2016 yılında yapılmış sistematik bir meta analizde vakaların sadece %20'sinde teşhisten sonraki 8 yılda hastalığı sürdürdüğü bildirilmiştir (Kim ve diğerleri, 2016). Hastalığın 10 yıldır daha uzun süredir devam ettiği çocuklarda, 3 ya da 5 yıldır hastalığa sahip olan çocuklara kıyasla daha kalıcı olduğu ve 2 yaşına kadar hastalığın geliştiği çocuklarda daha az kalıcılık gözlenmiştir. Yani hastalık ne kadar geç başlarsa, kalıcılığın da o kadar fazla olacağı tespit edilmiştir. Ek olarak AD'nin daha ağır seyrettiği durumlarda ve erkek hastalarda daha kalıcı olduğu da bulunmuştur.

2.3.2. Atopik Dermatit Patofizyolojisi

AD'nin patofizyolojisi kesin olarak belirlenememesine karşın, araştırmalarda deri bariyer disfonksiyonunun, immün düzensizliğin ve çevresel risk faktörlerinin birleşimi ile hastalığın patofizyolojisinde yer aldığını göstermektedir (Brunner ve diğerleri, 2018). Deri bariyeri, patojenler, alerjen maruziyeti ve duyarlılığın önlenmesinde çok önemli görevlere sahiptir ve bu bariyerin hasara uğraması AD'li deri oluşumunda

en ciddi sonuçlardan biri olarak tanımlanmaktadır (Kim ve Leung, 2018). Cilt bariyeri hasarının, alerjenlerin duyarlılığı için elzem olduğu ve alerjenlere maruz kalmanın çeşitli yolları olduğu bilinmektedir (De Benedetto, Kubo ve Beck 2012). Bu yollardan biri; filaggrin adı verilen bir proteinin sentezinden sorumlu gendeki mutasyonların sonucu olarak deri bariyerinde defektlerdir (Margolis ve diğerleri, 2012). AD'li birçok hastanın, özellikle de kalıcı hastalığı olanların hastalığın asıl sebebi olarak genetik olarak eşlik eden filaggrin kusurlarından ya da çeşitli nedenlerle hasara uğramış cilt bariyerinden kaynaklanan içsel bariyer kusuruna sahip oldukları düşünülmektedir. AD gelişiminde cilt bariyeri hasarının yanı sıra atopik yürüyüş de önemlidir. Derinin çevresel ajanlara ve immün düzensizliğe maruz kalması atopik yürüyüş gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (Egawa ve Kabashima, 2016; De Benedetto, Kubo ve Beck, 2012). AD'de oluşan inflammatuar süreçlerin oldukça kompleks ve geniş olduğu yapılan araştırmalarda görülmektedir. Kısaca özetlenecek olursa; hastaların 4/5'i yüksek IgE seviyeleri ve eozinofiliye sahiptir (Hanifin, 2009; Batista ve diğerleri, 2015). IL-4 ve IL-2'yi de kapsayan yardımcı TH2 ve TH17 tipi sitokinleri arttıran inflammatuar bir süreç söz konusudur. IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 α , TNF- α ve IFN- γ gibi pro-inflammatuar sitokinler de AD hastalarında yüksek seviyelerde bulunmaktadır. AD hastalarında, kontrollere kıyasla filaggrin sentezinin daha az olduğu, filaggrin sentezi ve hastalık şiddeti arasında negatif bir ilişki gözlemlendiği dolayısıyla hücre içi maddesi olan filaggrin sentezinin azalmasının sonucunda cilt bariyer hasarının şiddetlendiği saptanmıştır. AD tek başına değil, çoğunlukla serum IgE antikor düzeyleri, bireysel veya ailede tip I alerji (IgE aracılı gıda alerjisi), astım, alerjik rinit ile bağlantılı olarak ortaya çıktığı raporlanmıştır (Eichenfield ve diğerleri, 2014).

2.3.3. Atopik Dermatit ve Gıda Alerjileri

Gıda alerjisinin AD üzerindeki rolü tartışmalıdır ve kesin olarak belirlenememiştir. Yapılan eski araştırmalardan birinde orta/şiddetli hastalığa sahip olan, tedaviye dirençli çocukların üçte birinde yetişkinlerin ise az bir kısmında özellikle hastalığın daha şiddetli formuna sahip oldukları ve yaşları daha genç olan hastalarda IgE-aracılı gıda alerjisinin olduğu bildirilmektedir (Eigenmann ve diğerleri, 1998). Kivi, süt, elma, domates, turunçgiller, ağaç yemişleri ve yer fıstığı AD'de gıda tetikleyicileri olarak bulunmuştur (Mattila ve diğerleri, 2003). Gıda hassasiyeti olan AD hastalarında en sık oral alerji sendromu devamında gastrointestinal semptomlar ve ağırlaşan AD gözlenmektedir. Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü Gıda Alerjisi Uzman Paneli orta/şiddetli AD'ye sahip küçük çocukların inek sütü, yumurta, buğday, soya ve yer fıstığına gıda alerjisi olabileceğini ve sürekli olarak kontrol edilmesi gereken bir durum olduğunu bildirmiş ve belli koşullar altında değerlendirmesini

önermektedir (Boyce ve diğerleri, 2010). Bu koşullar; uygun yönetim ve topikal tedavi uygulandığında bile hastalığın devam etmesi ve spesifik bir gıdanın alımı ile birlikte ani alerjik tepkinin güvenilir bir hikayesinin varlığıdır. İleriki çocukluk çağlarında kabuklu deniz ürünleri, balıklar ve yağlı tohumlara alerji gelişebilmektedir (Sicherer ve Sampson, 1999). Daha büyük çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde polenle bağlantılı gıda alerjisi oldukça önemlidir; örnek verilecek olursa huş ağacı poleni alerjisine sahip olan kişiler; elma, havuç, fındık ve kereviz yediklerinde ağzlarında kaşıntı oluşabilmektedir (Breuer ve diğerleri, 2004). Hassasiyet oluşturan gıda hem deri prick testi (DPT) gibi in vivo testler, hem de seruma özgü IgE gibi in vitro testler ile birleşim şeklinde kapsamlı bir inceleme ile saptanmaktadır (Wollenberg ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte gecikmiş gıda ile bağlantılı deri reaksiyonlarını değerlendirmek için yama testlerinin faydalı olduğu bildirilmiştir. DPT yapılamadığında in vitro testler kullanılmaktadır. Bu testlere örnek olarak dermografizm veya UV verilebilir. Ek olarak ilaca bağlı cilt hiporeaktivitesi, test alanında egzama, bebeklik çağında DPT'ye uyumun az olması gibi nedenlerin varlığı da in vitro testlerin kullanılmasına neden olmaktadır. Alerjenleri saptamada seruma özgü IgE'nin daha iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirlenmesine rağmen her iki testte de negatif prediktif değerin fazla (>%95), özgüllük ve pozitif prediktif değerinin az olduğu ifade edilmiştir (Sidbury ve diğerleri, 2014). Test sonuçlarının negatif olması gıda alerjenlerini dışlamada ipucu verir ancak sonuçların pozitif olması sadece duyarlılığı gösterir ayrıca alerjik hastalığın oluşumu ve alerjik cevabın tam çeşidini tespit etmek için klinik ilişki ve onaylama gerekmektedir. Diğer alerjenlere göre daha yüksek spesifik IgE düzeyleri ve daha iri kabarıklık boyutları, hastalığın alevli döneminde daha şiddetli tepki ihtimali ile bağlantılıdır (Boyce ve diğerleri, 2010). Gıda alerjisini saptamada, sadece toplam serum IgE seviyelerini ölçmek yeterli değildir. Atopi yama testi (AYT), tip IV aşırı hassasiyet tepkilerini yorumlamak için kullanılmaktadır (Sidbury ve diğerleri, 2014). Gıda AYT, Amerika'daki hastaların incelenmesinde rutin olarak kullanılmamasına rağmen Avrupa'da çalışmalar yapılmaktadır. Literatürde AD hastalarında AYT'nin inek sütü, yer fıstığı, yumurta ve tahıla karşı cilt testinin doğruluğuna katkı sağladığı belirtilmiştir (Wollenberg ve diğerleri, 2018). Avrupa'da yapılan araştırmalarda, AYT'nin özellikle buğdayda, seruma özgü IgE ve DPT'den daha fazla bir özgüllüğü olduğu belirtilirken, farklı çalışmaların tersini söylediği bu yüzden aykırı düşen sonuçlar ve klinik bulgularda sorunlar nedeniyle AYT'nin rutin değerlendirmelerde tercih edilmediği ileri sürülmüştür. Gıda alerjenlerini saptamada altın standart testin çift kör, plasebo kontrollü bir oral gıda yüklemesi olduğu ve bu testin eliminasyondan sonra yapılması gerektiği bildirilmiştir (Boyce ve diğerleri, 2010). Muhtemel alerjiye neden olan gıdalar ve plasebo, randomize şekilde verilir bu durumda hem hasta hem de gözlemci alerji

yapan/yapmayan gıdayı bilmemektedir ancak bu test her zaman kolay uygulanmadığından, klinikte daha çok tercih edilir. Testteki zorluklar nedeniyle bilgisi yüksek olan tıbbi personel eşliğinde gerçekleştirilmelidir. Klinik olarak ciddi gıda alerjisi olan çocuklara yaş ilerledikçe tekrar test yapılması önerildiği, bunun nedeni olarak zaman geçtikçe, süt, soya, buğday ve yumurtaya karşı duyarsız kalacakları ifade edilmiştir (Shek ve diğerleri, 2004). Yetişkinlerde bulunan gıda alerjilerinin, çocukluk dönemindeki alerjilerin kalıcı olma ihtimali ya da çocukluktan sonra maruz kalınan alerjenlerin yeniden hassasiyete yol açabileceği riskinin olduğu gösterilmiştir (Sibbury ve diğerleri, 2014).

Eski yayınlarda alerjen gıdalara erken maruz kalmanın geciktirilmesini tavsiye edilirken yeni yayınlarda bazı hastalara aksinin yapılması önerilmektedir. Normal şartlarda spesifik gıda türlerine maruz kalmayı ertelemenin, gıda alerjisi riskini arttırdığı düşünülmektedir (Hon ve diğerleri, 2006). Erken gıda alımının ileriki dönemlerde duyarlılık ve alerjiden koruduğuna dair yapılan bir çalışmada yer fıstığına alerji riski yüksek olan çocuklarda yer fıstığının beslenmeye erken dahil edilmesi, yer fıstığı alerjisinin oluşma ihtimalini anlamlı derecede düşürdüğü ve yer fıstığına karşı immün yanıtı regüle ettiğini ifade etmiştir (Du Toit ve diğerleri, 2015). AD gelişimi ile doğum sonrası erken maruziyetlerin (örneğin; erken ek gıdaya geçmek) arasındaki ilginin değerlendirildiği bir çalışma yayınlanmıştır (Roduit ve diğerleri, 2012). Çalışma sonuçlarına göre, yaşamın ilk yılında farklı gıdaların beslenmeye dahil edilmesi, daha sonra oluşabilen AD'den korunma ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir.

2.3.4. Atopik Dermatit ve Beslenme İlişkisi

Başta pediatrik hastalar olmak üzere pek çok AD hastasına ampirik eliminasyon diyeti uygulanmaktadır (Rowlands, Tofte ve Hanifin, 2006). Öte yandan eliminasyon diyetlerinin AD tedavisindeki rolü tartışmalıdır, muhtemel alerji yapabilen gıdalar diyetten elimine edildikten sonra hastaların ciltlerinde düzelme görülme ihtimalinin tartışmalı olduğu belirtilmektedir. AD şiddetinin artmasının diyet ile ilişkili olduğu hasta ve yakınları tarafından düşünülmektedir (Hon ve diğerleri, 2006). Özellikle orta/şiddetli AD olan çocuklara en sık balık, deniz ürünleri, sığır eti, yumurta ve inek sütü aileleri tarafından verilmeyen gıdalar arasında gösterilmiştir. Bu gıdaların verilmeme nedenin çoğunlukla bir düşünceden kaynaklandığı ve bu gıdaların herhangi birini elimine eden AD hastalarının %66'sı bu gıdalara maruz kaldıktan sonra tetiklenme yaşadığını söylemektedir. Sonuç olarak hastaların bu gıdalara gerçekten alerjisinin olup olmadığı dikkatle yorumlanması tavsiye edilmektedir. Diyet girişimlerinin AD tedavisindeki etkisi üzerine sistematik bir inceleme yayınlanmıştır (Bath-Hextall ve diğerleri, 2008). Bu çalışmaya göre yumurtaya karşı spesifik IgE değerleri yüksek olan ve yumurta alerjisi olabileceği düşünülen bebeklerde

yumurtanın diyetten çıkarılmasının yararlı olabileceği, ancak sütsüz, az gıdalı ve temel gibi diğer eliminasyon diyetlerine dair yeterli kanıt bulunamadığı ifade edilmiştir. Toplam 421 katılımcıyı içeren 9 randomize kontrollü araştırmayı kapsayan aynı sistematik derlemede seçilmemiş AD hastalarında yumurta ve inek sütünün diyetten dışlanması fayda sağlamadığı bildirilmiştir.

Eski yayınlanan çalışmaların birinde 53 AD hastasına yumurta ve inek sütünün çift kör randomize kontrollü eliminasyon diyeti uygulanmıştır (Neild ve diğerleri, 1986). Çalışmanın sonuçlarına göre hastaların dörtte birinin diyetle uyum gösteremediği belirlenmiştir. Kalan hastaların dörtte birinin diyetten yarar sağladığı ve yumurtasız-sütsüz diyeti sürdürmesi önerilmektedir. Günümüzde 2017’de yapılan bir çalışmada 169 AD hastasının cilt durumlarını iyileştirmek yani tedavi için uyguladıkları diyet değişiklikleri araştırılmıştır (Nosrati ve diğerleri, 2017). Araştırmaya göre; hastaların %87’si herhangi bir gıdayı diyetten çıkardığı; en sık çıkarılan gıdaların abur cubur (%68), süt ürünleri (%49,7) ve gluten (%49) olduğu; beyaz unlu mamuller, gluten ve patlıcangillerin elimine edilmesinden sonra ciltte iyileşme gözlemlendiği katılımcılar tarafından beyan edilmiştir. Aynı çalışmada katılımcılar diyetlerine takviye ürün ilave ettiğini; bu ürünlerin en sık sebzeler, balık yağı ve meyveler olduğu; ilave edilen ürünlerden ciltte en iyi sonuç verenlerin sebzeler, organik gıdalar ve balık yağı olduğu saptanmıştır. Bazı hastalar özellikli bir diyeti uyguladıkları zaman AD’de iyileşme tespit ettiğini, tespit edilen diyetler arasında en başarılı olanların sütsüz diyet (%75), Paleo diyeti (%72,7) ve glutensiz diyet (%72,2) olduğu; bu diyetlere kıyasla daha az avantajlı olduğu belirlenen diyetler düşük karbonhidrat diyeti (%33,3), vejeteryan diyeti (%29,4) ve Atkins diyeti (%28,6) olarak kaydedilmiştir.

Obezite ya da fazla kilonun AD ile olan bağlantısının incelendiği sistematik bir meta analizde aşırı kilolu ve/veya obez hastaların, normal kilodaki hastalara göre daha fazla AD sıklığına sahip olduğu, yine aşırı kilolu ve/veya obez çocukların, daha yüksek AD sıklığına sahip olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve Silverberg, 2015). Vejeteryan diyetin AD üzerindeki etkisinin incelendiği bir araştırmada, şiddetli AD si olan hastalarda vejeteryan diyetin, monositler tarafından PGE2 sentezini ve periferel eozinofillerin sayısını azaltarak AD belirtilerini düzelttiği tespit edilmiştir (Tanaka ve diğerleri, 2001). Literatürde hazır gıda, gıda katkı maddeleri ile AD’nin şiddeti ve sıklığı arasındaki bağlantının araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Çalışma sonuçlarına göre hazır erişte, et ve işlenmiş gıdalar tüketmenin AD prevalansını arttırdığı bildirilmektedir (Park, Choi ve Bae, 2016). Başka bir çalışmada gıda katkı maddelerinin tüketilmesi ile AD’nin daha ağır belirtilerinin ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Worm ve diğerleri, 2000). Balık yağı ya da omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin

(PUFA) proinflatuar eikosanoid sentezini düşürerek inflamasyonu azalttığı bulunmuştur (Jiang ve diğerleri, 2016). Araşidonik asitlerin atopik ve inflamatuar süreçlerde artan lökotrien B4'e (LTB4) dönüşümünü, PUFA ile güçlendirilmiş balık yağı alımının azalttığı da tespit edilmiştir (Chari ve diğerleri, 2001). Düşük PUFA'lı bir diyetle beslenen farelerde, AD benzeri kaşıntı, cilt bariyer hasarları ve cilt iltihabı geliştiği, dolayısıyla AD belirtilerinin temel nedeni olarak n-6 PUFA'nın diyetteki eksikliği olarak gösterilmektedir (Fuji ve diğerleri, 2013). AD tanılı hastalara cilt belirtilerinin tedavisi için probiyotik takviyesinin faydalı olduğuna dair bazı çalışmalar yayımlanmıştır. Hastaların bağırsak mikrobiyotası içeriğinin normal insanlara göre değişkenlik göstermesi AD ve probiyotik arasındaki bağlantıyı açıklayabilmektedir (Penders ve diğerleri, 2007). Probiyotik takviyesinin AD üzerindeki etkisinin incelendiği bir meta analizin sonucunda, başlıca çocuklarda ve yetişkinlerde orta ila şiddetli AD için, probiyotiklerin AD tedavisinde alternatif olarak kullanılabileceği tahmin edilmektedir (Kim ve diğerleri, 2014). Öte yandan, bebeklerde probiyotiklerin faydalı olduğuna dair kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Başka bir çalışmada ise hastaların cilt durumlarını iyileştirmek için probiyotik takviyesi aldığı ve %28,7'sinin pozitif yanıt aldığı tespit edilmiştir (Nosrati ve diğerleri, 2017). Diyet takviyesi olarak vitamin D alımı immün sistem üzerindeki immünomodülatör etkisi nedeniyle AD tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (Vestita ve diğerleri, 2015). Hastaların cilt durumlarını iyileştirmek için uyguladıkları diyetle katılımcıların %34,4'ü D vitamini alımının hastalığın belirtilerine iyi geldiğini bildirmiştir (Nosrati ve diğerleri, 2017). Başka bir çalışmada plasebo gruba göre hafif, orta ve şiddetli hastalarda D vitamini alımının iyileşme gösterdiği ve hastalara oral D vitamini takviyesinin belirtileri azaltmada yarar sağladığı bulunmuştur (Amestejani ve diğerleri, 2012). Ne var ki bazı çalışmalarda anlamlı ve kesin sonuçlar bulunamamıştır (Hata ve diğerleri, 2014). Amerikan Dermatoloji Akademisi AD tedavisi için eliminasyon diyetlerini, D vitamini, balık yağı ve probiyotik takviyesini net olmayan sonuçlar ve yetersiz veri yüzünden önermemektedir (Silverberg ve diğerleri, 2016). Eliminasyon diyetlerinin AD tedavisi için yan etkisiz olarak görülse de bazı muhtemel risklerinin olduğu bildirilmektedir. AD hastalarında eliminasyon diyetinin bazı vitamin, mineralleri (A, C, B1, B2, B6 vitamini, Ca, P, Fe, Zn, K, niasin ve kolesterol) eksikliği ile sonuçlandığı saptanmıştır (Kim ve diğerleri, 2013). Hastalığı yönetmek için balık ya da süt ürünleri tüketmeyen yani diyet kısıtlaması yapan bir kadın da D vitamini eksikliği ve osteomalazi gelişmiştir (Shikino, Ikusaka ve Yamashita, 2014). Başka bir çalışmada, AD tedavisi için hamilelik sırasında diyet kısıtlamasının yapılması, hamilelik başlangıcında düşük doğum ağırlığı gibi anne ve bebeğe olumsuz etki oluşturabilecek sonuçlara neden olmuştur (Kramer ve Kakuma, 2012). Başlıca çocuk hastalarda uzun süre süttten uzak durma ve birden fazla

gıdayı diyetten çıkarmanın tehlikeli olabileceği düşünülmektedir. İnek sütünün diyetten elimine edilmesi ile (yeterli enerji, protein ve dengeli bir diyetle beslenmesine rağmen) kalsiyum, protein gibi çeşitli beslenme yetersizlikleri ve büyümede yavaşlama gibi sorunların meydana geldiği görülmüştür (Tuokkola ve diğerleri, 2013). Çocukluk çağında AD yi yönetmek için diyetle yetersiz protein alımı sonucu kwashiorkor benzeri protein enerji malnütrisyonu gelişebilmektedir (Hon, Nip ve Cheung, 2012). Komorbid AD ve IgE-aracılı gıda alerjisi olan çocuk hastaların, özellikle inek sütünden uzak duruluyorsa, düşük kilo ve boy z skorlarına sahip oldukları aynı zamanda yetersiz büyüme tehlikesi ile de karşı karşıya kaldıkları rapor edilmiştir (Jhamnani ve diğerleri, 2018). Aksine, gıda alerjisi olan çocuklarda eliminasyon diyetlerinin büyüme ve beslenme durumuna olan etkisinin incelendiği bir araştırmada inek sütünden ya da inek sütü ve buğdaydan uzak duran çocuklar değerlendirilmiştir (Berry ve diğerleri, 2015). Eliminasyon diyetleri ve belirli aralıklarla uygun besin takviyesi gıda alerjisi tarafından uzmanlaşmış bir diyetisyen aracılığı ile eğitimin verildiği ve çocukların laboratuvar sonuçları, boyları ve kilolarının takip edildiği, sonucunda ise iki grupta da yaşa göre boy, boy, besin alımı ve beslenme durumunun benzer olduğu ifade edilmiştir. Özetle eliminasyon diyetleri; tetikleyici besinlerin beslenmeden çıkarılıp yerine alternatif yiyeceklerin getirildiği, eksik kalınan durumlarda ise uygun miktarda takviye gıda eklendiği, hastanın ihtiyaçlarına göre hazırlanan doğru bir beslenme planı ile hekim ve diyetisyen tarafından izlendiğinde gıda alerjisi olan çocukların beslenme durumu ve gelişimi açısından bir risk oluşturmadığı doğrulanmıştır. Sonuç olarak; AD tanısı almış hastalarda gıda alerjileri yaygındır, alternatif tedavi oluşturmak ve ilaçların yan etkisinden korunmak için gıda alerjilerinden uzak durmak yarar sağlayabilir ancak özellikle çocuklarda katı ve çoklu diyet kısıtlamaları olumsuz sonuçlar nedeniyle önerilmemektedir. AD tedavisi sırasında gıda alerjilerini doğru şekilde elimine etmek ve eliminasyon diyeti sonucu oluşabilecek beslenme yetersizliklerini önlemek için diyetisyen ve hekim tarafından mutlaka takip gerekmektedir.

2.4. Alerjik Kontakt Dermatit

Alerjik kontakt dermatit (AKD), deri ile temas eden ve genellikle toksik olmayan alerjenlere karşı T hücreli aracılı bağışıklık tepkisinin sebep olduğu bir cilt hastalığıdır (Kostner ve diğerleri, 2017). Hastalık kaşıntılı bir dermatit şeklinde ortaya çıkar (Önder, 2009). Klinik görünüm ve belirtiler, alerjenlerin ne kadar güçlü olduğu ne kadar süre temas ettiği, hangi bölgede tepki verdiği ve hastanın tolerasyonuna göre değişiklik göstermektedir. AKD; akut dönemde eritemli, papül, vezikül ve büller ile karakterizedir. Derinin ince olduğu göz kapağı ve genital bölge gibi yerlerde vezikül görülmeyip, eritem ve ödem daha belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır.

AKD'den hemen hemen hiçbir bölgenin eller kadar sık etkilenmediği ve ellerin kronik hale gelmeye yatkın olduğu da söylenmektedir. Alerjenler ortadan kaldırılmayıp, temas devam ederse bu durumun uzun süreli seyredip kronik hale geldiği ve kronik dönemde ciltte kalınlaşma, fissürler ve bütün alanlarda kuruluk gözlemlendiği ifade edilmektedir (Novak-Bilić ve diğerleri, 2018). Vakaların meslekleri ve uğraşları kapsamlı şekilde incelenmesi gerektiği; çiçekçi, tıp personeli, dişçi, pastacı, kuaför ve sanayi işçisi gibi meslek gruplarının çok yaygın olarak el egzaması şikâyeti ile müracaat edebildikleri, ek olarak ev hanımlarının tahriş edici maddelere daha sık maruz kaldıkları da vurgulanmıştır (Önder, 2009; Novak-Bilić ve diğerleri, 2018). Aslında hastaların yapması gereken en önemli şeyin alerjenlerden kaçıp belirtileri azaltılmasıdır ancak hastalığın tespiti, tedavisi ve alerjenlerle teması azaltmak oldukça güçtür. AKD ve tahriş edici kontakt dermatit mesleki cilt hastalıklarının %90'ını oluştururlar ancak sadece işle ilgili olmadıkları, birçok ülkede sık görülen bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirildiği bildirilmektedir (Kostner ve diğerleri, 2017; Brasch ve diğerleri, 2014). Bu hastalıktan etkilenen kişilerin yaşam kalitelerinde ciddi anlamda bozulma, fiziksel olarak zarar görme ve hastalığın uzun süreli devam etmesi sonucunda önemli tıbbi ve sosyoekonomik olumsuzluklar meydana gelebilmektedir. AKD her yaş grubunda görülebildiği ve yapılan bir Alman sağlık araştırmasına göre AKD'nin hayat boyu sıklığı yaklaşık %15, yıllık prevalansı ise tahmini olarak %7 olarak belirtilmektedir (Brasch ve diğerleri, 2014). Hastalık; epidermal bariyerin hasara uğraması ve bağışıklık yanıtın farklılaşması nedeniyle yaşlı nüfusta sık görülürken, pediatrik gruplarda da yaygınlığı artış göstermektedir.

2.4.1. Alerjik Kontakt Dermatit ve Beslenme İlişkisi

Nikel ve kobalt gibi metaller, tatlandırıcılar, Peru balsamı, propilen glikol gibi koruyucular ve ilaçların yutulmasından sonra AKD meydana gelebilmektedir (Scott, Hammond ve Nedorost, 2015). Bu bilgiler doğrultusunda AKD, gıda aracılı cilt hastalıklarından biri olarak anılmaktadır. AKD oluşmasında başlıca sebep olarak nikel gösterilmiştir (Pizzutelli, 2011). Aslında nikel günlük hayatta çoğu eşyada bulunabildiği gibi büyük çoğunlukla nikel maruz kalmanın ana nedeni olarak gıdalar işaret edilmiştir. Bununla birlikte bazı besin gruplarının nikel içeriğinin daha fazla olduğu da bilinmektedir. Ek olarak herhangi bir besinin nikel içeriğinin çeşitli etkenlere bağlı olarak farklı olabileceği de unutulmamalıdır. Kişinin tükettiği besinler her gün aynı olmadığı için o gün diyetle alınan nikel miktarı, mevsim farklılıkları, farklı toplulukların farklı alışkanlıkları nikel içeriğinin değişmesine sebep olan etmenlerden birkaçıdır. Bu gerekçelerden dolayı her gün alınan net nikel miktarını tespit etmek oldukça güçtür. Nikel içeriği düşük bir diyet uygularken özellikle uzak durulması gereken gıdaların başında taze ve kuru baklagiller, soya

fasulyesi, kakao, çikolata, fındık, badem ve yulaf ezmesi yer almaktadır (Sharma, 2013). Konserve gıdalarda, nikelin teneke kutudan ayrışabildiği ve nikel kaplı tencerelerden pişirme sırasında nikel açığa çıkabildiği bu yüzden konserve gıdalardan ve nikel kaplı mutfak eşyalarından sakınılmasının da son derece önemli olduğu ifade edilmektedir. Düşük nikel diyeti uygulanırken, dermatitin tam olarak iyileşmeyeceği ancak belirtilerin şiddetinin ve miktarının azalacağı hastalara önceden açıklanmalıdır. Ayrıca hastaların düşük nikel diyeti uygulamasını kolaylaştırmak için beslenme düzenleri ve alışkanlıkları mutlaka sorgulanmalıdır. Öte yandan güncellenen bir çalışmaya göre tartışmalı sonuçlar vardır. Bu çalışma sonuçlarına göre AKD'nin nikel ile deri teması sonucu alevlendiği kesin olarak bulunmuştur ancak nikel ile yüksek seviye deri teması ya da oral nikel alımı sonucu belirtilerin şiddetlenmediği gösterilmiştir. Pek çok hastaya uygulanan düşük nikel diyeti ve diğer diyet kısıtlamalarının lokalize AKD'ye bir yararı olmadığı bildirilmiştir (Pizzutelli, 2015). Bu çelişkili sonuçlara göre AKD ve düşük nikel diyeti ile ilgili güncel daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır.

Bireylerin lateks alerjik proteinlere maruz kaldığında meydana gelen aşırı duyarlılık reaksiyonuna lateks alerjisi denir (Wu, McIntosh ve Liu, 2016). Lateks alerjisi açısından en riskli ve görülme sıklığının en fazla olduğu grubun sağlık personelleri olduğu, genel popülasyonda da ortaya çıkabildiği ifade edilmiştir. Bu alerjinin, sağlık personellerinde daha fazla gözlenme nedeni işyeri ortamında sıklıkla lateks eldiven kullanma olduğu bilinmektedir. Bu alerjiye sahip kişilerdeki klinik belirtiler astım, mesleki rinit, ürtiker, anafilaksi ve AKD gibi çok farklı durumlarla devam edebildiği de vurgulanmıştır. Lateks ürün kullanan kişilerde oluşabilecek reaksiyonlar arasında AKD, tahriş edici kontakt dermatit ve Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının olduğu nakledilmiştir (Eustachio ve diğerleri, 2003). Latekse alerjisi olan kişilerin bir kısmında 'lateks-meyve sendromu' denilen bazı sebze ve meyvelere karşı hassasiyet gösterirler (Santos ve diğerleri, 2013). Bu hassasiyetin nedeninin meyve ve sebzelerden elde edilen proteinlerin çapraz reaksiyonu olduğu iddia edilmektedir (Eustachio ve diğerleri, 2003). En yaygın hassasiyet gözlenen sebze ve meyvelere muz, kivi, avokado, kestane, papaya, mango, patates, incir, kavun, kivi, ananas, şeftali ve domates örnek verilmektedir. Sonuç olarak lateks alerjisi olan kişilerin bu gıdaları beslenmesinden çıkarıp ve lateks maruziyetini azaltıp AKD dahil olmak üzere oluşabilecek ağır klinik belirtilerin önlemesi son derece elzemdir (Gawchik, 2011).

2.5. Rosacea

Rosacea, nedeni tam olarak bilinmeyen ciltte kızarıklık, yüzde eritem, iltihaplı papüller ve püstüller, telanjiektaziler, ödem ve sulu veya tahriş olmuş gözler olarak kendini gösteren anormal vasküler ve inflamatuvar kronik bir cilt hastalığıdır (Feldman, Huang ve Huynh, 2014). Rosacea, yüzün

geçici veya kalıcı eritem, telenjektazi, enflamatuvar papüller ve püstüller veya bağ yapısının hiperplazisi ile belirgin tutulumu ile karakterizedir (Oge, Muncie ve Phillips-Savoy, 2015). Geçici kızarıklık ve kızarık olan yerde bir sıcaklık görülebilmektedir. Çoğunlukla beş dakikadan daha az sürebilmekte ve boyun ve göğse yayılabilmektedir. Daha az görülen bulgular arasında eritemli plaklar, ödem, fimatöz değişiklikler yani yağ bezlerinin hiperplazisine bağlı cilt kalınlaşması ve oküler semptomlar sayılabilmektedir. Ulusal Rosacea Derneği Uzman Komitesi Rosacea'yı eritematöz anjiyektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler olarak alt sınıflara ayırmaktadır. İkizler üzerinde yapılan araştırmada, Rosaceaya UV radyasyona maruz kalma, alkol, sigara, cilt kanseri öyküsü, kardiyak komorbidite ve yaş arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (Aldrich ve diğerleri, 2015). Sayılan durumların iyileştirilmesi, rosaceadan etkilenen bireylerin mevcut yönetimini ve beklentilerini düzeltmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir.

2.5.1. Rosacea Patogenezi ve Epidemiyolojisi

Rosacea, tam olarak anlaşılmayan fakat genetik faktörlerin, immün düzensizliğin, nörovasküler bozukluğun, mikroorganizmaların varlığının ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimini içeren kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (Ahn ve Huang, 2018). Bağışıklık sisteminin artan aktivasyonu, ciltte artan katelisin ve kallikrein 5 seviyeleri, Toll benzeri reseptör 2, matriks metaloproteinazlar ve mast hücreleri dahil olmak üzere çoklu uyaranlarla gerçekleşmektedir. Gösterdiği etkiler, mikroorganizmaların ve UV radyasyonu gibi tetikleyicilerin varlığıyla artmaktadır. Standart Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Rosacea için onaylı tedaviler arasında topikal sodyum sülfasetamid, metronidazol ve azelaik asit kullanılabileceğini bildirmiştir (Kennedy Carney, Cantrell ve Elewski, 2009). Kontrollü salimli 40 mg'lık dozlarda doksisisiklin anti-enflamatuvar bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Azelaik asit veya topikal metronidazolün anti-enflamatuvar doksisisiklin ile kombinasyonunun sinerjistik bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Oral izotretinoin, phymatous rosacea ve tedaviye dirençli rosacea için etkili olabilmektedir. Darbeli boya lazeri ve yoğun darbeli ışık ile ışık temelli tedaviler, eritem ve telenjektazilerin tedavisinde etkili olmaktadır. Rosacea ve tedavi seçenekleri hakkındaki bilgimiz genişledikçe, tedaviye çok yönlü bir yaklaşım uygulanmaktadır.

Hastalığın epidemiyolojisi üzerinde yapılan bazı çalışma sonuçları şöyledir; beyaz ırkların güneşe daha duyarlı olmasından ötürü hastalık riskinin fazla olduğu söylenmiştir (Rainer, Kang ve Chien, 2017). Koyu tenli popülasyonlarda ise hastalık prevalansının %2-20 arasında değiştiği saptanmıştır. Rosacea, açık tenli, Kuzey Avrupa popülasyonunda daha çok bulunan yetişkinler arasında yüksek prevalansa sahip kronik, nükseden inflamatuvar bir cilt hastalığı olarak nitelendirilmektedir. İngiltere'de 60.000

bini geçkin kişi üzerinde yapılan çalışma sonucuna göre Rosacea'nın 30 yaşını geçen kişilerde daha çok görüldüğü tespit edilmiştir (Spoendlin ve diğerleri, 2012).

2.5.2. Rosaceanın Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Rosacea bazı hastalıklarla ilişkili bulunmaktadır. Rosaceanın hipertansiyon ve dislipidemi ile bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Chen ve diğerleri, 2020). Aynı çalışmada iskemik kalp hastalığı, inme veya diyabet de gözlemlenmiştir ve rosacea ile ilişkisi bulunmamıştır. İnflamatuvar barsak hastalığı (IBH) ve rosacea arasındaki ilişki olduğu düşünülmektedir (Han ve diğerleri, 2019). İngilterede yapılan geniş katılım sağlanan araştırma sonucuna göre meta analizler sonucunda IBH ve rosacea oluşumunda iki yönlü anlamlı bir ilişki olduğu doğrulanmıştır. İki bozukluk arasındaki olası ortak patofizyolojik mekanizmalar özel olarak gelecekte araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Rosacea hastalarında melanom dışı cilt kanseri, meme kanseri ve karaciğer kanseri riskinde artış ve akciğer kanseri riskinde azalma görülmektedir (Egeberg ve diğerleri, 2017). Araştırma sonucunda, rosaceanın kanserler arasındaki potansiyel ilişkiyi aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaçlara gerek olduğu da ifade edilmektedir. Rosacea, iltihaplı bağırsak hastalığı ve ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması ile ilişkisi araştırılmıştır (Daou ve diğerleri, 2021). Rosacea ve rosacea olmayan kişiler arasında dışkıda mikrobiyal profil ve potansiyel gen fonksiyonlarına bakılmıştır. Rosacea hastalarının dışkısında mikrobiyal zenginlik ve kompozisyonda değişiklikler görülmüştür. Farklı mikrobiyal kompozisyonunun nedeni kükürt metabolizması, kobalamin ve karbonhidrat taşınması olabileceği düşünülmektedir.

2.5.3. Rosacea ve Beslenme İlişkisi

Rosacea hastalığının beslenme ile ilişkisinde kan parametreleri incelenmiştir. Muğla'da yapılan bir araştırma da hastalık varlığı tespit edilen 61 kişide görülen kan parametreleri gözlemlenmiştir (Yuan ve diğerleri, 2019). Elde edilen sonuçlara göre lipoprotein (LDL), toplam kolesterol, trigliserit, C-reaktif protein (CRP), sistolik ve diyastolik kan basınçlarını ve IR varlığının yüksek olduğu saptanmıştır. Rosacea hastalığı görülen kişilerde yüksek nötrofillerin lenfositlere oranı ve insülin direnci seviyeleri, rosacea hastalarında yüksek düzeyde kardiyovasküler risk faktörleri olduğunu göstermektedir.

Akne, atopik dermatit, yaşlanan cilt, sedef hastalığı ve rosacea gibi durumlar da bazı besinler, yiyecekler veya diyet kalıpları hastalık "tetikleyicileri" olarak etki göstermektedir (Katta ve Kramer, 2018). Bazı durumlarda hastalığın hafiflemesi ve iyileşmesi için kaçınma veya eliminasyon diyetleri yardımcı olabilmektedir. Ancak önce test yapılması önerilmektedir. Yararlı etkiler açısından, yüksek oranda işlenmiş gıdalar

yerine bütün gıdaların tüketimini vurgulayan bir yeme düzeni, belirli cilt hastalıklarının tedavisinde yardımcı etmekte ve kesinlikle ilişkili komorbiditelerin önlenmesine yardımcı olmaktadır. Rosacea hastalığını tetikleyen etkenler için araştırma sonuçları hala eksiktir. Son çalışmalardan biri Ulusal Rosacea Derneği tarafından yapılmıştır ('Newsteller of the National Rosacea Society', 2005). Hastalığın bulunduğu 400'den fazla kişiye tetikleyicileri anket yöntemi ile diyetleri incelenmiştir. Sonuçlara göre incelenen grubun %33'ü sıcak kahve, %30'u sıcak çay, %52'si alkol, şarap %42'si sert likörün sık tetiklediğini bildirmiştir. Kapsaisin bulunun baharatlardan acı sos, kırmızı biber tetikleyici olarak araştırma sonucuna eklenmiştir. Sinnamealdehyit içeren gıdalar, domates, çikolata ve turuncgiller sık tetikleyiciler olarak tanımlanmıştır (Scheman ve diğerleri, 2013).

Rosacea ve obezite araştırılan başka bir konudur. Obezite ölçümleri, rosacea hastalığı için önemli derece de artan risk faktörü olduğu bulunmuştur. Yüksek bel çevresi ve kalça çevresi rosacea riskini arttırdığı bildirilmiştir (Li ve diğerleri, 2017). Yüksek yağ içeren gıdaların ve çay tüketiminin hastalık üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (Akdogan ve diğerleri, 2019). Yapılan çalışmada semptomları arttırdığı gözlemlenmiştir. Omega-3 yağ asitleri, rosacea hastalığında bir araştırma sonucuna göre üç ay boyunca günde iki kez 325 mg EPA ve 175 mg DHA kullanımı kesin olmamakla beraber hastalık semptomlarından biri olan kuru gözleri iyileştirici etki göstermiştir (Bhargava ve diğerleri, 2016). Süt ve süt ürünlerinin sık ve fazla tüketilmesi ise olumlu etkiler göstermiş olup hastalık şiddetini azaltmıştır. Aynı çalışma tatlı yiyeceklerin, kahvenin ve baharatlı yiyeceklerin olumlu veya olumsuz etki göstermediğini bildirilmiştir. Yüksek lifli bir beslenmenin bağırsak geçiş süresinin azaltılması nedeniyle, rosaceada iyileşmeye katkı sağladığı saptanmıştır (Weiss ve Katta, 2017). Rosacea hastaları, hasta olmayan kişilere kıyasla yüksek serum D vitamini seviyelerine sahiptirler (Kucukunal ve diğerleri, 2016). D vitamini düzeylerindeki artışın rosacea gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (Ekiz ve diğerleri, 2014). Rosacea hastalarında D vitamini düzeylerinin durumunu doğrulamak için daha büyük epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Çinko, hücre aracılı doğal bağışıklık sisteminin gelişimi için temeldir ve bir antioksidan ve anti-enflamatuar etki göstermektedir (Weiss ve Katta, 2017). Rosacea'da çinko takviyesi bir çalışmada günde üç kez 100 mg çinko sülfat ile önemli iyileşmeler görülürken, bir başka çalışmada günde iki kez 220 mg çinko sülfat 90 gün sonra iyileşme gözlemlenmemiştir. Araştırılan başka bir mineral nikteldir. Nikel ile rosacea arasında ilişki bulunmaktadır (Çifci, 2019). Nikel hassasiyeti, altta yatan patolojilerden biri veya rosaceanın tetikleyici bir faktörü olabilmektedir. Nikel kısıtlı diyet ve nikel içeren takı ve piercing kullanımından kaçınmak remisyon sürelerini uzatabileceği raporlanmıştır. Sigara içen kişilerde rosacea gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır

(Katta ve Kramer, 2018). Hastalığın gözlemlendiği kişilerde sigaranın etkisi ise anlamlandırılmamıştır. Beslenme haricinde hayatın içinden olan uyku kalitesinin hastalık üzerinde etki göstermektedir (Wang ve diğerleri, 2020). Rosacea hastaları daha düşük uyku kalitesi ve uyku bozukluğu ile enflamatuvar faktörleri olumsuz etki ederek semptomları şiddetlendirmekte ve hastalığın ilerlemesinde kısır döngüye girilmesine neden olmaktadır.

2.6. Vitiligo

Vitiligo, derideki melanositleri aşamalı olarak etkisini tamamen kaybetmesi ve düzensiz depigmentasyonun ortaya çıkmasına sebep olan otoimmün bir hastalıktır (Rodrigues ve diğerleri, 2017). Yapılan detaylı araştırma sonuçlarına göre vitiligodaki epidermal ve folliküler melanositlerin kaybolması olasılıkla çok sayıda farklı patogenik mekanizmanın sonucu olabileceği düşünülmektedir (Ezzedine ve diğerleri, 2015; Hearing, 1999). Bir konverjans teorisine göre genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyonlar, otoimmünite, zarar görmüş hücre ortamı, bozulmuş melanositler ve proliferasyonunun tamamının vitiligo hastalığına sebep olabileceği tahmin edilmektedir. Bu ciltteki bozukluğun görüldüğü yerler genellikle yüz ve vücudun diğer görünür alanlarıdır. Vitiligo, klinik olarak ciltte veya saçta veya her ikisinde de işlev gören melanositlerin kaybına bağlı olarak beyaz maküllerin gelişimi ile karakterizedir (Ezzedine ve diğerleri, 2015). Vitiligo, kişinin fiziksel görüntüsünde bozukluğa sebep olduğundan hastaların sosyal hayatlarında problemlere, sosyal ilişkilerinde zayıflamaya ve özgüvenlerinin gelişiminde yetersizliklere neden olabilmektedir.

2.6.1. Vitiligo Patogenezi ve Epidemiyolojisi

Vitiligo, patogenez ve genetiği konusunda oldukça az araştırma olmasına karşılık görmezden gelinemeyecek kadar binlerce yıldır varlığı bilinmekte ve sık karşılaşılmaktadır (Kovacs, 1998; Schwartz ve Janniger, 1997). Hastalığın varlığının görüldüğü en eski zaman aralığı Ebers Papirüslerinin bulunması ile anlam kazanmıştır. Tarih boyunca Shwetakustha, Suitra, Kilas, Baras gibi farklı isimler almıştır. Vitiligo hastalığının dünyada görülme sıklığı %1–2 arasında olmakla birlikte, dünya da belirli bölgeler üzerinde yapılan araştırmalarda %0.14 ile %8,8 gibi farklı rakamları bildiren yayınlar bulunmaktadır (Karıncaoğlu ve Doğan, 2001). Farklı coğrafik alanlarda yaşama ve farklı çevresel etkenler nedeniyle Vitiligo prevalansı farklılık göstermektedir. Türkiye’de ise görülme sıklığı %0,15–0,32 olarak tanımlanmaktadır (Arıcan ve diğerleri, 2003). Hastalığın görülmesi genelde çocukluk veya gençlik döneminde başlamaktadır. 10–30 yaşlarında hastalığın etkisi en üst seviyeye çıkmaktadır. Vitiligo hastalığının görülmesi cinsiyete göre farklılık göstermemektedir (Braun-Falco ve diğerleri, 2000). Sayı olarak kadın ve erkeklerde eşit

görülmektedir. Vitiligo rahatsızlığı görülen akrabası bulunanlarda hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Rahatsızlığın görüldüğü kişilerin %25-30'unda aile hikayesi mevcuttur (Fitzpatrick ve diğerleri, 2008). Vitiligo tüm ırklarda görülmektedir. Tropikal bölgelerde ve derisi koyu renkli olan insanlarda vitiligo prevalansı daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çoğu araştırmacı farklı ülkelerde ve etnik gruplarda vitiligo prevalansının değişiklik gösterdiğini açıklamaktadır (Boisseau-Garsaud ve diğerleri, 2000). Vitiligoda presipite edici faktörler arasında iş kaybı, yakın çevredeki birilerinin ölümü, kaza ve ciddi bir hastalığın varlığı, ağır ve bölgesel travmalar, ciddi güneş yanıkları, mantar ve bakteri enfeksiyonları olarak iletilmektedir (Taieb, 2000; McKee ve diğerleri 2005). Diğer bir etken de nadir olarak bazı ilaçların kullanımı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunlar klorokin, gansiklovir, interferon-alfa, tolkapon, levodopa gibi ilaçlardır. Vitiligo hastalığının uygun, etiyoloji odaklı ve etkili bir tedavi yöntemi şu ana kadar literatür de açıkça bildirilmemektedir (Sehgal ve Srivastava, 2006). Çeşitli tedavi yöntemlerinin hastalığın üzerine etkisi araştırılmaktadır. Vitiligo tedavisine ilk olarak hastaların tedaviye uyumlu olup olamayacağı ve hastanın tedaviyi isteyip istemediği belirlenerek başlanmaktadır. Hastanın yaşı ve vitiligonun tipi, yerleşim yeri, hastanın psikolojik durumu, hastanın kültürel ve ekonomik koşulları tedavi seçimini etkileyen faktörlerdir (Kovacs, 1998). Yapılan bir araştırma sonucuna göre vitiligo tedavi yaklaşımı 6 kategoriye ayrılmaktadır. Birinci yaklaşım genel sağlık ve beslenme durumunun düzeltilmesi, ikinci yaklaşım da altta yatan şüpheli faktörlerin ortadan kaldırılması, üçüncü de spesifik tedavi, dördüncü de depigmentasyon tedavisi, diğerleri ise destekleyici tedavi, psikoterapi ve yardımcı tedaviler olarak ifade edilmektedir (Sehgal ve Srivastava, 2006; Kovacs, 1998).

2.6.2. Vitiligo ve Beslenme İlişkisi

Vitiligo hastalığının tedavisinde şu ana kadar literatürde özel bir diyet bildirilmemiştir (Kovacs, 1998). Yapılan araştırmaların çoğu besinlerin, vitamin ve minerallerin hastalık üzerine etkisi üzerine olmuştur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada vitiligo ile insülin direnci ve metabolik sendrom (MetS) arasındaki ilişki incelenmiştir. (Seremet ve Gurel, 2018). Vitiligo tanılı, cinsiyet ve yaş bakımından benzer 40 hasta üzerinde çalışma yapılmıştır. Çalışmada vitiligo hastalarında önemsenmeyecek bir şekilde serum insülin düzeyi daha yüksek ve trigliserit düzeyi yüksekliği daha sık olduğu gözlenmiştir. Fakat kontrol grubu ile karşılaştırmada farklar anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, vitiligo hastalarında insülin direnci veya MetS prevalansında anlamlı bir artış görülmemiştir. Başka bir araştırma da non-segmental vitiligolu hastalarda MetS sıklığı daha yüksek, hastalığın şiddetli görüldüğü dönemlerde oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tanacan ve Atakan, 2020). Vitiligolu hastaların insülin direnci, insülin, C-peptid düzeyi ve LDL / HDL oranı ve sistolik

kan basınçlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Karadag, Tatal ve Ertugrul, 2011). Beslenmede temel alınması gereken öğelerden biri yağlardır (Derakhshandeh-Rishehri ve diğerleri, 2019). İranda yapılan çalışmada vitiligo ve yağ alımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmaya 100 vitiligolu hasta ve 110 kontrol katılmıştır. Yağ alımı, standart bir gıda sıklığı anketi ile bireysel görüşmeler yoluyla değerlendirilmiştir. Vitiligo grubunda daha fazla doymuş yağ asidi ve daha az eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit tüketirken, diğer yağ asitlerinin alımının iki grup arasında pek farklılık göstermediği bildirilmiştir. Tekli doymamış yağ asitleri alımının en yüksek olduğu kişilerde ise vitiligo riskinde bir azalma olduğu saptanmıştır. Yüksek yağlı diyetlerin vitiligo riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Vitiligo hastalarının omega-6 yönünden zengin besinlerden kaçınmaları ve omega-3 yönünden zengin besinleri kullanmaları tavsiye edilmektedir (Namazi ve Chee Leok, 2009). Hastalık psikolojik yıkıma da neden olduğu için omega-3 yağ asitlerinin depresif bozukluğu da olumlu yönde etkileyeceği aktarılmıştır. Vitiligo hastalarının %20'sinin hastalıkları konusunda depresyonda olduğunu söylediğinden, bu lipidlerin vitiligoya karşı yararlı etkisine de işaret etmektedir. Diğer bir çalışmada, peynir altı suyunun vitiligo semptomlarını azaltma da kullanılabileceği düşünülmektedir (Derakhshandeh-Rishehri ve diğerleri, 2019; Namazi ve Chee Leok, 2009). Peynir altı suyunun içeriğinde önemli bir enzim olan laktoperoksidaz, hidrojen peroksitin indirgenmesi dahil olmak üzere belirli molekülleri katalize etmektedir. Peynir altı suyunda bulunan alfa-laktalbümin, demir şelatlama özelliklerinden dolayı ağır metalleri şelatlayarak oksidatif stresi azaltabilmektedir. Oksidatif stresin azalması da hastalığın şiddetini azaltmaktadır. Bazı vitaminler, şifalı otlar ve diğer doğal sağlık ürünleri incelenmiştir (Szczurko ve Boon, 2008). Klinik çalışmanın sonucuna göre L-fenilalanin monoterapisi bir denemede veya üç denemede fototerapiyi destekleyici etkisi olabileceği raporlanmıştır. Çin tıbbi ürünlerinin hastalığı tedavi edici etkisinin olduğu ama araştırmaların daha detaylı yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ginkgo biloba monoterapisinin vitiligo için yararlı olabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir.

Mango, kaju, antep fıstığı, meşe, manyok, areka fıstığı, kırmızı biber, kiraz, ahududu, kızılçık, böğürtlen ve çay vitiligoyu ağırlaştırabilen doğal olarak oluşan bitki fenolü ve polifenolik bileşikler (tanenler) içermektedir (Birol ve diğerleri, 2006). Fenol moleküllerinin, interlökin-1 α (IL-1 α) ve TNF- α 'nın keratinositlerden salınmasına neden olduğu ifade edilmiştir. Son zamanlarda segmental olmayan vitiligolu hastaların lezyonel cildinde artmış TNF- α ve IL1- α seviyeleri bildirilmiş ve bu sitokinlerin vitiligo patofizyolojisinde önemli roller oynadığı öne sürülmüştür. Ek olarak, tanenler *in vitro* apoptozu indükler, hücrel enzimleri inhibe eder, hücre zarına bağlanır ve onu kırılğan hale getirir ve metal iyonlarını şelatlaştırmaktadır. Tüm bu etkiler vitiligoyu ağırlaştırabileceği düşünülmektedir. Vitiligo insidansının en yüksek Hindistan'da görülme

nedeni olarak, Hindistan'da sık tüketilen gıdaların yüksek fenol ve tanin içeriği olduğu bildirilmiştir (Sehgal ve Srivastava, 2007).

Vitiligo patogeneğinde oksidatif stresin önemli rolü olduğu bilinmektedir (Bickers ve Athar, 2006). Gıda kontaminantları, katkı maddeleri, koruyucular ve kozmetik ürünler, ciltte oksidatif stres oluşturdıkları için vitiligoyu da ağırlaştırabileceği düşünülmektedir. Kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg) kan konsantrasyonlarının da hastalık üzerinde etkisi olduğu bildirilmektedir (Waciewicz-Muczyńska ve diğerleri, 2021). Yüksek bulunan Cd, Pb, Hg kan konsantrasyon seviyeleri vitiligo ve sedef hastalığı üzerinde inflamasyona sebep olarak oksidatif stresini arttırdığı saptanmıştır. Vitiligo hastalığına sahip insanlarda, B12 vitamini eksikliği ya da pernisiyöz aneminin birliktelikleri uzun zamandır karşılaşılan bir durumdur (Mosher, Fitzpatrick, Ortanne, 1999). Pernisiyöz anemi, yaygın olmayan bir hastalık olmasına rağmen vitiligolu hastalarda sıklıkla gözlemlenmektedir. Aynı zamanda pernisiyöz anemili hastaların %1,6-10,6'sı vitiligo tanılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca B12 vitamini ve folik asit ile tedavi sonrası hastalığın düzelmeye başladığı saptanmıştır (Juhlin ve Olsson, 1997). Vitiligo ile azalmış serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. B12 vitamini ve folik asit ile tedavi sonrası hastalığın düzelmeye başladığı gözlemlenmiştir. Başka bir araştırmada vitiligo hastalığını ferritin ile bir ilişkisi bulunamamıştır (Etem ve diğerleri, 2015). Hasta grubun B12 değerlerinin azaldığı ve folik asit düzeylerinin arttığı iletilmiştir. Vitamin B12 ve folik asit vitiligo hastalığının etiopatogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Vitiligo hastalarının tedavi sürecinde vitamin B12 ve folik asit eksikliği açısından detaylıca değerlendirilerek periyodik kontrollerin yapılması tavsiye edilmektedir. Yüksek dozlarda D vitamini alımının vitiligo ve sedef hastalığı üzerine etkisi olduğu saptanmıştır (Finamor ve diğerleri, 2013). Yüksek dozlarda D3 vitamini, biyolojik etkilerine karşı kalıtsal direnci telafi edebileceği varsayılmaktadır. Çalışmaya 16 vitiligolu hasta dahil edilmiştir. D vitamini takviyesi verilerek kan parametreleri düzenli kontrol sağlanmıştır. Çalışma sonucuna göre 16 vitiligolu hastanın 14'ünde %25-75 repigmentasyon gözlenmiştir. D vitamini kullanımının tedavide repigmentasyona yardımcı olabileceği beyan edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada antioksidan desteğinin hastalığı iyileştirici etkisi ortaya çıkmıştır (Jalel, Soumaya ve Hamdaoui, 2009). Çalışmada kullanılan antioksidanlar; çinko, selenyum, vitaminler (A, E ve C vitaminleri), polifenol, yeşil çaydır. Çalışmanın sonunda, fareler %70 görünür repigmentasyon ortaya çıkarmıştır. Bulgular, bir antioksidan desteğinin, vitiligoyu iyileştirmek için üstün klinik etkinliğe katkıda bulunmada önemli ölçüde faydalı olduğunu göstermektedir. Son yıllarda serum homosistein seviyelerinin vitiligo hastalarında yüksek olduğu bulunmuştur (Shaker ve El-Tahlawi, 2008). Yükselmiş homosistein düzeyi melanositler üzerinde reaktif oksijen ürünleri oluşturarak oksidatif

strese neden olabilmektedir. Ayrıca homosisteinin tirozinaz aktivitesini inhibe ederek geri dönüşümlü hipopigmentasyona yol açtığı bildirilmiştir. Hastalığın beslenme ile ilişkisi sadece besin ögeleri, vitamin ve mineraller olarak değerlendirilemez. Bu yüzden hastalığın görüldüğü kişilerde sigara kullanımının hastalık seyrinde etkisi de incelenmiştir (Jalel ve diğerleri, 2009). Araştırma 217 kişi üzerinde yapılmış olup repigmentasyon yani rengin normale dönmesi sigara içenlerde daha az olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak incelenen HDL düzeyi sigara içen kişilerde daha düşük olduğu bulunmuştur. Kore’de yapılan diğer bir araştırma sigaranın vitiligo gelişimi üzerinde baskılayıcı etkileri olduğu saptanmış olup araştırmaların daha detaylı yapılması gerektiği de belirtilmiştir (Shaker ve El-Tahlawi, 2008).

2.7. Pemfigus

Pemfigus, keratinositlerin birbirinden ayrılması nedeniyle oluşan akantolizin eşlik ettiği, epidermis ve yüze yakın epitelde yarıkların oluşumu ile karakterize, yaşamı tehdit edebilecek boyutlara ulaşan, kronik, otoimmün kabarcıklı rahatsızlıktır (Schmidt, Kasperkiewicz ve Joly, 2019). Hastalığın şiddeti, vücut sıvıları ve protein kaybının yol açtığı artmış vücut katabolizması, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara dolaylı gelişen sepsis ve kalp yetmezliğinin eşlik edebildiği ilerleyici bir seyir ile bağlantılı olmaktadır (Hertl ve diğerleri, 2015). Sistemik kortikosteroidlerin bulunmasından önce pemfigusun prognozu oldukça kötü olup, hastalık tanı konduktan sonraki 2 yıl içerisinde çoğu vakanın ölümle sonuçlandığı bildirilmektedir. Patofizyolojik olarak intraepitelyal bül gelişimine, epidermal keratinositlerdeki desmozomal adezyon proteinleri olan desmoglein 3 ve/veya desmoglein 1’e karşı gelişmiş IgG otoantikörleri yol açmaktadır. Pemfigusun alt tiplerini teşhis etmek için çeşitli klinik özelliklere, histolojik bölünme seviyesine ve dolaşımdaki otoantikörler tarafından tanınan antijenlerin immünoserolojik analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Kridin, 2018). Pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus, pemfigus herpetiformis ve IgA pemfigus olarak alt tipleri olarak sayılmaktadır. Pemfigustaki epidemiyolojik özellikleri, prognoz, mortalite ve klinik sonuçları yıllar boyunca bölgeden bölgeye yapılan çalışma aşamaları kullanılan yöntemlerden kaynaklı farklılık göstermiştir. Pemfigus alt tiplerinden pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus tanıların %90-95’ini oluşturmaktadır (Schmidt, Borradori, Joly, 2015). Farklı popülasyonlarda pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus görülme sıklığı çok fazla farklılık göstermektedir. Yapılan bir araştırma da pemfigus vulgaris’in görülme sıklığı Suudi Arabistan’da %95, Mali’de %13 olarak saptanmıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika’da pemfigus vulgaris, toplam pemfigus vakalarının %65-90’ını oluşturmaktadır. Pemfigus genellikle birçok popülasyon üzerindeki araştırmalarda 45 ila 65 yaşları arasında görülmektedir (Jelti ve diğerleri, 2019). Güney Afrika ve Çinde

başlangıç yaşı yaklaşık 45'tir. İngiltere ve Fransa'daki sonuçlara göre pemfigus insidansının yaşla birlikte arttığı görülmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde, pemfigus çok az karşılaşılmaktadır (Mintz ve Morel, 2011). Çoğu epidemiyolojik araştırmanın sonuçlarına göre pemfigus görülme sıklığının, kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu ifade edilmiştir.

2.7.1. Pemfigus ve Beslenme İlişkisi

Büllöz hastalıklardan biri olan pemfigus için çeşitli diyet faktörlerinin rolü araştırılsa da hala hastalık üzerinde özel bir diyet bildirilmemiştir (Fedele ve diğerleri, 2010). Beslenme faktörlerinin büllöz hastalıklarla spesifik ilişkilerinin daha iyi anlaşılması ve bu koşullardan etkilenen hastalar için iyi yönetim sağlanması için ek çalışmalara ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Pemfigus hastalığı ve beslenmesine dair bilgiler geleneksel tıpta birçok tedavi yöntemi bulanan İbn-i Sina gibi bilim adamları tarafından bahsedilmiştir (Atarzadeh ve diğerleri, 2016). Dermatolojide öncü sayılabilecek İbn-i Sina, *The Canon of Medicine*'de cilt hastalıklarına değinmiştir. Soğan, sarımsak, pırasa, biber ve şarap gibi besinlerin cilt kabarcıklarını tetiklediği sıcak şişliklere neden olduğu yazılmıştır. Pemfigus başlangıcı ve hastalık süreci genellikle genetik faktörler ile çevresel tetikleyici ajanlar ile bir etkileşimin sonucunda meydana gelmektedir (Ruocco, Aurilia ve Ruocco, 2001). İlaç alımından, fiziksel ajanlara yani ısı, UV ve iyonlaştırıcı ışınlar, cerrahi ve kozmetik maddeler, viral enfeksiyonlara özellikle herpesvirüs tarafından, temas etmeye, diyet bileşenleri ve duygusal strese kadar çeşitlilik gösteren çok sayıda etken vardır. Hastalar, zararlı alışkanlıklardan kaçınmalı, gereksiz ve aşırı ilaç kullanımını bırakmalı, hastalığı tetikleyicilerden uzak durmalıdır. Allium cinsine ait besinlerde bulunan "alil bileşenleri" in vitro koşullarda deri kültürlerine belirli konsantrasyonlarda eklendiğinde akantoliz meydana getirdikleri gözlemlenmiştir (Yorulmaz ve Kılıç, 2014). Bu akantolitik etkinin, pemfigusa predispozisyon yaratan HLA-DR4 antijeni taşıyan donörlerde çok daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu maddeleri içeren besinler ve maddeler sarımsak, soğan, hardal, turp, şalgam, brokoli, lahana, karnabahar, patates, pırasa, domates, zencefil, mango, ahududu, böğürtlen, armut, kiraz, muz, kıızılcık, kaju fıstığı, fındık, fıstık, bira, şarap, dondurma, şekerlemeler, aspartam, sodyum benzoat, tartrazindir. Pemfigus ve gıda ilişkisine dayanan kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda dirençli vakalarda diyet konusunda sayılan besinlere dikkatli yaklaşılmalıdır. Başka bir çalışmada sarımsağın bazı allil bileşiklerinin normal insan derisinde akantolizi tetikleyebildiği tespit edilmiştir (Ruocco, Brenner ve Lombardi, 1996). Çalışma da bir ay sarımsaksız bir diyet ile hastalığın semptomları birkaç ay durmuştur. Sarımsağın etkisini gözlemlemek için çalışmaya sarımsaklı bir yemek ile devam edilince hastalık tekrardan kendini

göstermiştir. Sarımsak, soğan ve pırasa ile yapılan çalışma sonucunda pemfigusu şiddetlendirdiği saptanmış ve diyetlerinde uzak durulması gerektiği önerilmiştir (Brenner, 1999). Meyve, yapraklar, kökler, tohumlar ve su dahil olmak üzere pemfigusun hastalık sürecinde besin bileşenlerinin rolü incelenerek hastalığı tetikleyici maddelerin tiyol, tiyosiyanat, fenoller ve tanenler olduğu düşünülmektedir (Tur ve Brenner, 1998). Kırmızı şarapta yaygın olarak bulunan bir grup fenolik metabolit olan tanenlerin pemfigus için bir tetikleyici olduğu bulunmuştur (Caldarola ve Feliciani, 2011).

Uluslararası Pemfigus ve Pemfigoid Vakfı'nın araştırmasına göre otoimmün büllöz hastalıkları olan kişilerde gastrointestinal komorbiditeler de sıklıkla görülmektedir (Kneiber ve diğerleri, 2019). Bu hastaların diyetlerinde alkol, narenciye ve baharatlı yiyeceklere kısıtlama uygulaması önerilmektedir. Aynı çalışmada sıklıkla sebze ve süt ürünleri tüketiminin hastaların %10'unun iyileşme gösterdiği izlenmiştir. Metil cıva, derideki kaderin proteinlerinden sistein amino asitlerinden SH gruplarına katılmaktadır (Robledo, 2012). Otoimmün hastalık, yalnızca insan lökosit antijeni HLA-DRB 1 haplotiplerine sahip genetik olarak duyarlı kişilerde tetiklenebildiği bilinmektedir. Seroepidemiyojik çalışmalardan elde edilen immünolojik sonuçlara göre, metil cıvanın dezmozomal kadherin proteinlerindeki sisteinlerden SH gruplarına bağlanma mekanizması ile açıklanabilmektedir. Bu yüzden metil cıva zehirlenmesinin pemfigus foliaceus için güçlü tetikleyici olduğunu bildirilmiştir. Kirlenmiş nehirlerdeki balık türlerinin metil cıvadan etkilenebileceği düşünüldüğünde tüketiminin sınırlandırılması önerilmiştir. Pemfigus hastaları, gereksiz ilaç alımına aşırı düşkünlük, ultraviyole ışınlarına uzun süre maruz kalma, yoğun duygusal stres ve çok baharatlı veya çok sıcak yiyeceklere karşı uyarılması gerekmektedir (Ruocco ve diğerleri, 2013). Pemfigus tetikleyicilerini belirlemek için sigara, pestisitler ve ağır metallerle reaksiyona girmiş dumanlar üzerinde inceleme yapılmıştır (Brenner, 2011). Çalışma sonucunda pestisit alımının ve metal dumanının solunması hastalığın tetikleyicilerin birkaçı olarak görülmesine rağmen sigara için anlamlı bir sonuca varılmamış ve daha detaylı bir araştırma gerektiği bildirilmiştir.

3. KONU İLE İLGİLİ ÖNERİLER

Güncel literatür ışığında, belirli diyet tavsiyeleri çok sayıda farklı cilt hastalığına sahip olan bireyler için elverişli bulunmuştur. Bazı tetikleyici gıdaların ve yeme alışkanlıklarının sorgulanması cilt hastalıklarının tedavisinde ve ilişkili komorbiditelerin önüne geçilmesinde oldukça önemlidir. DH, diyetin kesin etkisinin olduğu cilt hastalığıdır. Bu hastalıkta glutensiz diyetin yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Kesin olmamakla birlikte diyetin etkisinin olması muhtemel hastalıklar; akne vulgaris, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, rosacea, vitiligo ve

pemfigus olarak sıralanabilir. Akne vulgarisin genellikle süt, süt ürünleri, çikolata, yüksek glisemik yüklü/indeksli diyetler ve daha az balık tüketimi ile ilişkilendirilirken, omega-3 alımının faydalı olduğu bulunmuştur. Kivi, süt, elma, domates, turuncgiller, ağaç yemişleri ve yer fıstığı AD'de gıda tetikleyicileri olarak bulunmuştur. AD gıda alerjenleri ile ilişkilendirip, eliminasyon diyetinin doğru bir yönetim ile avantaj sağlayabileceği gösterilmiştir. Amerikan Dermatoloji Akademisi AD tedavisi için eliminasyon diyetlerini, D vitamini, balık yağı ve probiyotik takviyesini net olmayan sonuçlar ve yetersiz veri yüzünden önermemektedir. En başarılı olan diyetler arasında sütsüz, glutensiz ve Paleo diyeti olduğu saptanmıştır. AKD de düşük nikel diyetinin yararlı olduğu, bazı hastaların oral alerji sendromu geliştirip muz, kivi, avokado, kestane, papaya, mango, patates, incir, kavun, kivi, ananas, şeftali ve domates gibi meyve-sebzelerden uzak durması gerektiği de belirtilmiştir. Vitiligo, rosacea ve pemfigus hastalığı riskini arttıran faktörler arasında insülin direnci, metabolik sendrom, çeşitli vitamin ve mineral eksikliği ya da fazlalığı sayılmaktadır. Vitiligo hastalarının diyetleri aşırı yağlı olmamalıdır. Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenmeli ve omega-6 yağ asitlerinden kaçınılmalıdır. Mango, kaju, antep fıstığı, meşe, manyok, areka fıstığı, kırmızı biber, kiraz, ahududu, kızılçık, böğürtlen ve çay vitiligoyu ağırlaştırabilen besinlerden uzak durulmalıdır. Gıda kontaminantları, katkı maddeleri, koruyucular ve kozmetik ürünler ciltte oksidatif stres oluşturdukları için vitiligoyu da ağırlaştırabileceği düşünülmektedir bu yüzden hastalar kendilerini bunlardan sakınmalıdırlar. D, B12 vitamini ve folik asit takviyeleri tedaviye yardımcı olduğundan kullanılabilir. Rosacea hastaları, yüksek yağlı diyetlerden, kapsaisin bulunun baharatlardan acı sos, kırmızı biber ve sinnamealdehyt içeren gıdalar, domates, çikolata ve turuncgiller uzak durmalıdırlar. Lifli besinleri, süt ve süt ürünlerinin tüketebilirler. Nikelden kısıtlı diyetin hastalığı iyileştirici etkisi olduğu bildirilmiştir bu yüzden hastalar bunu uygulayabilir. Çinko, omega-3, D vitamini takviyesi alabilirler. Pemfigus hastaları aşırı ilaç alımından, fiziksel ajanlardan yani ısı, UV ve iyonlaştırıcı ışınlar, cerrahi ve kozmetik maddelerden kaçınılmalıdırlar. Hastalar sarımsak, soğan, hardal, turp, şalgam, brokoli, lahanası, karnabahar, patates, pırasa, domates, zencefil, mango, ahududu, böğürtlen, armut, kiraz, muz, kızılçık, kaju fıstığı, fındık, fıstık, bira, şarap, dondurma, şekerlemeler, aspartam, sodyum benzoat ve tartrazin gibi gıdalardan kaçınılmalılar. Alkol, narenciye ve baharatlı ve sıcak yiyeceklere kısıtlama uygulanması önerilmektedir. Ağır metal ve pestisitlerden de kendilerini sakınmalıdırlar. Araştırma sonuçlarına göre genel olarak cilt hastalıklarının birçoğunda yüksek yağlı, yüksek glisemik yüklü/indeksli, şekerli, işlenmiş gıdalar yerine daha dengeli, lifli, bitkisel, antioksidanlardan zengin ve Akdeniz diyetine yakın bir beslenme çeşidine geçilmesi önerilmektedir. AD, akne vulgaris ve rosacea gibi hastalıklar ise obezite ile ilişkilendirdiğinden dolayı ağırlık denetiminin yapılması

da tavsiye edilmektedir. DH ve rosacea gibi iltihaplı cilt hastalıklarında mikrobiyotanın oldukça önemli olduğu, yine AD de sağlıklı mikrobiyotanın oluşabilmesi için probiyotik takviyesinin yararlı olabileceği göz önüne alındığında beslenmede lif alımını artırmanın ve probiyotik içeriği yüksek olan gıdaları diyetle eklemenin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Besin takviyelerinin sadece vücuttaki bir eksiklik durumunda avantaj sağladığı ve bazı cilt hastalıklarında kullanıldığı gösterilmiştir. Cilt hastalıklarının belirtilerini önleme de reçetesiz olarak satılan birçok ticari besin takviyesinin yararı kılavuzlarda kanıtlanamamıştır. Bu yüzden hastaların hekim kontrolünde besin takviye kullanılması önerilmektedir. Gıda alerjilerinin önlenmesi, beslenmenin düzenlenmesi, diyet müdahalelerinin oluşturulması ve çocuklarda besin yetersizliklerinin önüne geçilmesi için dermatolog ve diyetisyenlerle birlikte bir yönetim planlanması oldukça önemlidir.

SONUÇ

Cilt hastalıkları ve beslenme arasındaki ilişki hem hastalar hem de dermatologlar tarafından uzun yıllardır sorgulanan bir konudur. Beslenmenin cilt hastalıklarına olan etkisi yadsınamayacak kadar önemlidir. Her cilt hastalığının kendine özgü tetikleyici gıdalarından uzak durup beslenmeden çıkarmak fayda sağlarken, bazen de belirli gıdaları beslenmeye eklemek kişinin belirtilerini azaltmada avantaj sağlamaktadır. Örneğin; akne vulgaris ve rosacea da süt ve ürünlerini çıkarmak olumlu sonuç verirken, DH de buğday, arpa gibi gluten içeren gıdalar hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır. Ek olarak; omega-3, çinko, D vitamini, probiyotikler gibi çeşitli besin takviyelerinin kesin olmamakla birlikte bazı hastalarda olumlu sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda gösterilemektedir. Cilt hastalıklarının önlenmesinde diyet ve besin takviyelerinin rolü üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalar ilerlerken, beslenmenin düzenlenmesi, farklı diyetlerin denenmesi ve ek besin takviyelerinin cilt hastalıklarında rolü olduğu ve hastalarda oldukça olumlu sonuçlar alındığı görülmektedir. Ancak; cilt hastalıkları ve beslenme ilişkisinden bahsederken, bu çalışmaların çeşitli sınırlılıkları olduğu ve her hastanın farklı gıdalara kişisel yanıt verebildiği göz önüne alınmalıdır. Bütün hastalarda kesinlikle uygulanması gereken tavsiyeler değil, kapsamlı olarak sunulan öneriler unutulmamalıdır. Cilt hastalıkları ve beslenme ilişkisi hakkında yapılan araştırmalarda çelişkili ve net olmayan sonuçlar da ortaya çıktığında çok daha fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ahn, C. S., & Huang, W. W. (2018). Rosacea Pathogenesis. *Dermatologic clinics*, 36(2), 81–86.
- Aikaterini, I., Liakou, M.D.,^aMichael J. Theodorakis MD,^bBodo, C., Melnik, MD PhD,^cApostolos Pappas, PhD,^dand Christos C. Zouboulis, MD PhD^a. (2013). Nutritional Clinical Studies in Dermatology. *J Drugs Dermatol*, 12(10), 1104-1109.
- Akdogan, N., Alli, N., Incel Uysal, P., & Candar, T. (2019). Role of serum 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with rosacea: a case-control study. *Clinical and experimental dermatology*, 44(4), 397–403.
- Aldrich, N., Gerstenblith, M., Fu, P., Tuttle, M. S., Varma, P., Gotow, E., Cooper, K. D., Mann, M., & Popkin, D. L. (2015). Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA dermatology*, 151(11), 1213–1219.
- Al-Saeed, W. Y., Al-Dawood, K. M., Bukhari, I. A., & Bahnassy, A. A. (2007). Risk factors and co-morbidity of skin disorders among female schoolchildren in Eastern Saudi Arabia. *Investigacion clinica*, 48(2), 199–212.
- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613.
- Amestajani, M., Salehi, B. S., Vasigh, M., Sobhkhiz, A., Karami, M., Alinia, H., Kamrava, S. K., Shamspour, N., Ghalehbaghi, B., & Behzadi, A. H. (2012). Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 11(3), 327–330.
- Arıcan, Ö., Koç, K., Kutluk, R., & Ersoy, L., (2003). Vitiligolu hastalarda serum Vit B12 ve folik asit düzeyleri. *T. Klin Dermatoloji*; 13: 4–10
- Atarzadeh, F., Daneshfard, B., Dastgheib, L., Jaladat, A. M., & Amin, G. (2016). Early Description of Diet-Induced Blistering Skin Diseases in Medieval Persia: Avicenna's Point of View. *Skinmed*, 14(5), 367–370.
- Avena-Woods C. (2017). Overview of atopic dermatitis. *The American journal of managed care*, 23(8 Suppl), S115–S123.
- Baldwin, H., & Tan, J. (2021). Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *American journal of clinical dermatology*, 22(1), 55–65.
- Bath-Hextall, F., Delamere, F. M., & Williams, H. C. (2008). Dietary exclusions for established atopic eczema. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008(1), CD005203.
- Batista, D. I., Perez, L., Orfali, R. L., Zaniboni, M. C., Samorano, L. P., Pereira, N. V., Sotto, M. N., Ishizaki, A. S., Oliveira, L. M., Sato, M. N., & Aoki, V. (2015). Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *Journal of*

the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 29(6), 1091–1095.

Ben-Amitai, D., & Laron, Z. (2011). Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 25(8), 950–954.

Berrino, F., Bellati, C., Secreto, G., Camerini, E., Pala, V., Panico, S., Allegro, G., & Kaaks, R. (2001). Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 10(1), 25–33.

Berry, M. J., Adams, J., Voutilainen, H., Feustel, P. J., Celestin, J., & Järvinen, K. M. (2015). Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 26(2), 133–138.

Bhargava, R., Chandra, M., Bansal, U., Singh, D., Ranjan, S., & Sharma, S. (2016). A Randomized Controlled Trial of Omega 3 Fatty Acids in Rosacea Patients with Dry Eye Symptoms. *Current eye research*, 41(10), 1274–1280.

Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *The British journal of dermatology*, 168(3), 474–485.

Bickers, D. R., & Athar, M. (2006). Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *The Journal of investigative dermatology*, 126(12), 2565–2575.

Birol, A., Kisa, U., Kurtipek, G. S., Kara, F., Kocak, M., Erkek, E., ve ark. (2006). Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *International journal of dermatology*, 45(8), 992–993.

Blanpain, C., and Fuchs, E. (2006). Epidermal stem cells of the skin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 22, 339–373.

Boisseau-Garsaud, A. M., Garsaud, P., Calès-Quist, D., Hélénon, R., Quénéhervé, C., & Claire, R. C. (2000). Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *International journal of dermatology*, 39(1), 18–20.

Bolotin, D., & Petronic-Rosic, V. (2011). Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(6), 1017–1026.

Boncianni, D., Verdelli, A., Bonciolini, V., D’Errico, A., Antiga, E., Fabbri, P., & Caproni, M. (2012). Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesions. *Clinical & developmental immunology*, 2012, 239691.

Bowe, W. P., Joshi, S. S., & Shalita, A. R. (2010). Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(1), 124–141.

- Brasch, J., Becker, D., Aberer, W., Bircher, A., Kränke, B., Jung, K., Przybilla, B., Biedermann, T., Werfel, T., John, S. M., Elsner, P., Diepgen, T., Trautmann, A., Merk, H. F., Fuchs, T., & Schnuch, A. (2014).** Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo journal international*, 23(4), 126–138.
- Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolf, H. H., Burgdorf, W. H. C., (eds). (2000).** *Dermatology*. Berlin, Springer Verlag; 1013–1042.
- Brenner S. (1999).** Pemphigus and diet. Have we solved the mystery of fogo selvagem? . *Advances in experimental medicine and biology*, 455, 267–269.
- Brenner, S., Tur, E., Shapiro, J., Ruocco, V., D'Avino, M., Ruocco, E., Tsankov, N., Vassileva, S., Drenovska, K., Brezoev, P., Barnadas, M. A., Gonzalez, M. J., Anhalt, G., Nousari, H., Ramos-e-Silva, M., Pinto, K. T., & Miranda, M. F. (2001).** Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *International journal of dermatology*, 40(9), 562–569.
- Breuer, K., Wulf, A., Constien, A., Tetau, D., Kapp, A., & Werfel, T. (2004).** Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy*, 59(9), 988–994.
- Brunner, P. M., Leung, D., & Guttman-Yassky, E. (2018).** Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 120(1), 34–41.
- Burris, J., Rietkerk, W., & Woolf, K. (2013).** Acne: the role of medical nutrition therapy. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(3), 416–430.
- Burris, J., Rietkerk, W., & Woolf, K. (2014).** Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(3), 384–392.
- Burris, J., Rietkerk, W., Shikany, J. M., & Woolf, K. (2017).** Differences in Dietary Glycemic Load and Hormones in New York City Adults with No and Moderate/Severe Acne. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(9), 1375–1383.
- Caldarola, G., & Feliciani, C. (2011).** A glass of red wine to keep vascular disease at bay, but what about pemphigus vulgaris? *Expert review of clinical immunology*, 7(2), 187–191.
- Calder P. C. (2010).** Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2(3), 355–374.

- Caperton, C., Block, S., Viera, M., Keri, J., & Berman, B. (2014).** Double-blind, Placebo-controlled Study Assessing the Effect of Chocolate Consumption in Subjects with a History of Acne Vulgaris. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 7(5), 19–23.)
- Cartwright, M. M., Graber, E. M., and Gold, L. S. (2020).** The Role of Medical Nutrition Therapy in Dermatology and Skin Aesthetics: A Review. *J Drugs Dermatol*, 19(1), 12–18.
- Changwei, C., Zhichao, X., Yinglong W., and Changrong, G. (2020).** Diet and Skin Aging—From the Perspective of Food Nutrition, *Nutrients*, 12(3), 870.
- Chari, S., Clark-Loeser, L., Shupack, J., & Washenik, K. (2001).** A role for leukotriene antagonists in atopic dermatitis? *American journal of clinical dermatology*, 2(1), 1–6.
- Chen, Q., Shi, X., Tang, Y., Wang, B., Xie, H. F., Shi, W., & Li, J. (2020).** Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(5), 1331–1340.
- Claudiel, J. P., Auffret, N., Leccia, M. T., Poli, F., & Dréno, B. (2018).** Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 32(10), 1631–1637.
- Collin, P., Salmi, T. T., Hervonen, K., Kaukinen, K., & Reunala, T. (2017).** Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Annals of medicine*, 49(1), 23–31.
- Comino, I., Moreno, M., & Sousa, C. (2015).** Role of oats in celiac disease. *World journal of gastroenterology*, 21(41), 11825–11831.
- Cordain L. (2005).** Implications for the role of diet in acne. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 24(2), 84–91.)
- Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S. B., & Brand-Miller, J. (2002).** Acne vulgaris: a disease of Western civilization)
- Costa, A., Lage, D., & Moisés, T. A. (2010).** Acne and diet: truth or myth? *Anais brasileiros de dermatologia*, 85(3), 346–353.
- Çerman, A. A., Aktaş, E., Altunay, İ. K., Arıcı, J. E., Tulunay, A., & Ozturk, F. Y. (2016).** Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(1), 155–162.
- Çifci N. (2019).** Nickel Sensitivity in Rosacea Patients: A Prospective Case Control Study. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 19(3), 367–372.
- Danby F. W. (2011).** Acne: Diet and acneogenesis. *Indian dermatology online journal*, 2(1), 2–5.
- Daou, H., Paradiso, M., Hennessy, K., & Seminario-Vidal, L. (2021).** Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatology and therapy*, 11(1), 1–12.

- De Benedetto, A., Kubo, A., & Beck, L. A. (2012).** Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *The Journal of investigative dermatology*, 132(3 Pt 2), 949–963.
- De Benedetto, A., Kubo, A., & Beck, L. A. (2012).** Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *The Journal of investigative dermatology*, 132(3 Pt 2), 949–963.
- Derakhshandeh-Rishehri, S. M., Heidari-Beni, M., Jaffary, F., Askari, G., Nilfroshzade, M., & Adibi, N. (2019).** Role of Fatty Acids Intake in Generalized Vitiligo. *International journal of preventive medicine*, 10, 52.
- Drake L.** Hot sauce, wine and tomatoes cause flare-ups, survey finds Rosacea.org.
- Du Toit, G., Roberts, G., Sayre, P. H., Bahnson, H. T., Radulovic, S., Santos, A. F., Brough, H. A., Phippard, D., Basting, M., Feeney, M., Turcanu, V., Sever, M. L., Gomez Lorenzo, M., Plaut, M., Lack, G., & LEAP Study Team (2015).** Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *The New England journal of medicine*, 372(9), 803–813.
- Egan, C. A., O’Loughlin, S., Gormally, S., & Powell, F. C. (1997).** Dermatitis Herpetiformis: a review of fifty-four patients. *Irish journal of medical science*, 166(4), 241–244.
- Egawa, G., & Kabashima, K. (2016).** Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138(2), 350–358.e1.
- Egeberg, A., Fowler, J. F., Jr, Gislason, G. H., & Thyssen, J. P. (2017).** Rosacea and risk of cancer in Denmark. *Cancer epidemiology*, 47, 76–80.
- Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., Berger, T. G., Bergman, J. N., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordoro, K. M., Davis, D. M., Krol, A., Margolis, D. J., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverman, R. A., Williams, H. C., Elmets, C. A., Block, J., ... Sidbury, R. (2014).** Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 338–351.
- Eigenmann, P. A., Sicherer, S. H., Borkowski, T. A., Cohen, B. A., & Sampson, H. A. (1998).** Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*, 101(3), E8.).
- Ekiz, O., Balta, I., Sen, B. B., Dikilitaş, M. C., Ozuğuz, P., & Rifaioğlu, E. N. (2014).** Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutaneous and ocular toxicology*, 33(1), 60–62.
- Ellis, C. N., Mancini, A. J., Paller, A. S., Simpson, E. L., & Eichenfield, L. F. (2012).** Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 31(3 Suppl), S18–S22.
- Emiroğlu, N., Cengiz, F. P., & Kemeriz, F. (2015).** Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postepy dermatologii i alergologii*, 32(4), 281–285.

- Etem, A. A., Etem, E. Ö., Yıldırım, S. T., Kırtay, M. (2015).** Levels of Ferritin, Vitamin B12 and Folic Acid in Patients with Vitiligo in Usak Region. *Türk Klinik Biyokimya Dergi*, 13(1): 15-20
- Eustachio, N., Cristina, C. M., Antonio, F., & Alfredo, T. (2003).** A discussion of natural rubber latex allergy with special reference to children: Clinical considerations. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 3(3), 171-180.
- Ezzedine, K., Eleftheriadou, V., Whitton, M., & van Geel, N. (2015).** Vitiligo. *Lancet (London, England)*, 386(9988), 74–84.
- Fedele, F., Murphy, M., Rothe, M. J., & Grant-Kels, J. M. (2010).** Nutrition and bullous skin diseases. *Clinics in dermatology*, 28(6), 627–643.
- Feldman, S. R., Huang, W. W., & Huynh, T. T. (2014).** Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 20(6), 623–629.,
- Finamor, D. C., Sinigaglia-Coimbra, R., Neves, L. C., Gutierrez, M., Silva, J. J., Torres, L. D., ve ark. (2013).** A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 222–234.
- Fitzpatrick, T. B., Eisen, A. Z., Wolff, K., Freedberg, I. M. Austen, K. F., (eds). (2008).** Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw Hill, 616–622
- Fry, L., Seah, P. P., Riches, D. J., & Hoffbrand, A. V. (1973).** Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet (London, England)*, 1(7798), 288–291.
- Fujii, M., Nakashima, H., Tomozawa, J., Shimazaki, Y., Ohyanagi, C., Kawaguchi, N., Ohya, S., Kohno, S., & Nabe, T. (2013).** Deficiency of n-6 polyunsaturated fatty acids is mainly responsible for atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation in special diet-fed hairless mice. *Experimental dermatology*, 22(4), 272–277.
- Garioch, J. J., Lewis, H. M., Sargent, S. A., Leonard, J. N., & Fry, L. (1994).** 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *The British journal of dermatology*, 131(4), 541–545.
- Gawchik S. M. (2011).** Latex allergy. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 78(5), 759–772.
- Grainge, M. J., West, J., Solaymani-Dodaran, M., Card, T. R., & Logan, R. F. (2012).** The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(6), 730–739.
- Grossi, E., Cazzaniga, S., Crotti, S., Naldi, L., Di Landro, A., Ingordo, V., Cusano, F., Atzori, L., Tripodi Cutri, F., Musumeci, M. L., Pezzarossa, E., Bettoli, V., Caproni, M., Bonci, A., & GISED Acne Study Group (2016).** The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 30(1), 96–100.

- Han, J., Liu, T., Zhang, M., & Wang, A. (2019).** The relationship between inflammatory bowel disease and rosacea over the lifespan: A meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 43(4), 497–502.
- Hanifin J. M. (2009).** Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *The Journal of investigative dermatology*, 129(2), 320–322.
- Hata, T. R., Audish, D., Kotol, P., Coda, A., Kabigting, F., Miller, J., ve ark. (2014).** A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 28(6), 781–789.
- Hearing V. J. (1999).** Biochemical control of melanogenesis and melanosomal organization. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*, 4(1), 24–28.
- Hertl, M., Jedlickova, H., Karpatis, S., Marinovic, B., Uzun, S., Yayli, S., ve ark. (2015).** Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 29(3), 405–414.
- Hervonen, K., Alakoski, A., Salmi, T. T., Helakorpi, S., Kautiainen, H., Kaukinen, K., Pukkala, E., Collin, P., & Reunala, T. (2012).** Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: a population-based study of 476 patients. *The British journal of dermatology*, 167(6), 1331–1337.
- Hervonen, K., Salmi, T. T., Ilus, T., Paasikivi, K., Vornanen, M., Laurila, K., Lindfors, K., Viiri, K., Saavalainen, P., Collin, P., Kaukinen, K., & Reunala, T. (2016).** Dermatitis Herpetiformis Refractory to Gluten-free Dietary Treatment. *Acta dermato-venereologica*, 96(1), 82–86.
- Hervonen, K., Vornanen, M., Kautiainen, H., Collin, P., & Reunala, T. (2005).** Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *The British journal of dermatology*, 152(1), 82–86.
- Hietikko, M., Hervonen, K., Salmi, T., Ilus, T., Zone, J. J., Kaukinen, K., Reunala, T., & Lindfors, K. (2018).** Disappearance of epidermal transglutaminase and IgA deposits from the papillary dermis of patients with dermatitis herpetiformis after a long-term gluten-free diet. *The British journal of dermatology*, 178(3), 198–201.
- Hoffmanová, I., Sánchez, D., Szczepanková, A., & Tlaskalová-Hogenová, H. (2019).** The Pros and Cons of Using Oat in a Gluten-Free Diet for Celiac Patients. *Nutrients*, 11(10), 2345.
- Hon, K. L., Leung, T. F., Kam, W. Y., Lam, M. C., Fok, T. F., & Ng, P. C. (2006).** Dietary restriction and supplementation in children with atopic eczema. *Clinical and experimental dermatology*, 31(2), 187–191.

- Hon, K. L., Nip, S. Y., & Cheung, K. L. (2012).** A tragic case of atopic eczema: malnutrition and infections despite multivitamins and supplements. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 11(3), 267–270.)
- Hoyt, G., Hickey, M. S., & Cordain, L. (2005).** Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *The British journal of nutrition*, 93(2), 175–177.
- Ingen-Housz-Oro S. (2011).** Dermatite herpétiforme: revue de la littérature [Dermatitis herpetiformis: a review]. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 138(3), 221–227.
- Ismail, N. H., Manaf, Z. A., & Azizan, N. Z. (2012).** High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC dermatology*, 12, 13.
- Jalel, A., Soumaya, G. S., & Hamdaoui, M. H. (2009).** Vitiligo treatment with vitamins, minerals and polyphenol supplementation. *Indian journal of dermatology*, 54(4), 357–360.
- James, M. J., Gibson, R. A., & Cleland, L. G. (2000).** Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *The American journal of clinical nutrition*, 71(1 Suppl), 343S–8S.
- Jelti, L., Cordel, N., Gillibert, A., Lacour, J. P., Uthurriague, C., Doutre, M. S., Delaporte, E., Duvert-Lehembre, S., Quereux, G., Dupuy, A., Adamski, H., Bedane, C., Misery, L., Abasq Thomas, C., Fleuret, C., Bernard, P., Chaby, G., D’incan, M., Verneuil, L., Litrowski, N. French Study Group on Autoimmune Blistering Diseases (2019).** Incidence and Mortality of Pemphigus in France. *The Journal of investigative dermatology*, 139(2), 469–473.
- Jhamnani, R. D., Levin, S., Rasooly, M., Stone, K. D., Milner, J. D., Nelson, C., ve ark. (2018).** Impact of food allergy on the growth of children with moderate-severe atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(4), 1526–1529.e4.
- Jiang, J., Li, K., Wang, F., Yang, B., Fu, Y., Zheng, J., & Li, D. (2016).** Effect of Marine-Derived n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Major Eicosanoids: A Systematic Review and Meta-Analysis from 18 Randomized Controlled Trials. *PloS one*, 11(1), e0147351.)
- Juhl, C. R., Bergholdt, H., Miller, I. M., Jemec, G., Kanters, J. K., & Ellervik, C. (2018).** Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients*, 10(8), 1049.
- Juhlin, L., & Olsson, M. J. (1997).** Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta dermato-venereologica*, 77(6), 460–462.
- Jung, J. Y., Kwon, H. H., Hong, J. S., Yoon, J. Y., Park, M. S., Jang, M. Y., ve ark. (2014).** Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta dermato-venereologica*, 94(5), 521–525.

- Kaimal, S., Thappa, D. M. (2010).** Diet in dermatology: Revisited. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 76(2), 103-115.
- Karadag, A. S., Tatal, E., & Ertugrul, D. T. (2011).** Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta dermato-venereologica*, 91(5), 541-544.
- Karadağ, A. S., Balta, İ., Sarıcaoğlu, H., Kiliç, S., Kelekçi, K. H., Yildirim, M., ve ark. (2019).** The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 154(2), 177-185.)
- Karıncaoğlu, Y., & Doğan, G., (2001).** Vitiligo: Etiyopatogenez, klinik ve tedavi. *T Klin J Sci*, 21: 200-209
- Kárpáti S. (2012).** Dermatitis herpetiformis. *Clinics in dermatology*, 30(1), 56-59.
- Katta, R., & Kramer, M. J. (2018).** Skin and Diet: An Update on the Role of Dietary Change as a Treatment Strategy for Skin Disease. *Skin therapy letter*, 23(1), 1-5.
- Kennedy Carney, C., Cantrell, W., & Elewski, B. E. (2009).** Rosacea: a review of current topical, systemic and light-based therapies. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 144(6), 673-688.
- Kim, B. E., & Leung, D. (2018).** Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy, asthma & immunology research*, 10(3), 207-215.)
- Kim, J. P., Chao, L. X., Simpson, E. L., & Silverberg, J. I. (2016).** Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(4), 681-687.e11.
- Kim, J., Kwon, J., Noh, G., & Lee, S. S. (2013).** The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. *Nutrition research and practice*, 7(6), 488-494.)
- Kim, S. O., Ah, Y. M., Yu, Y. M., Choi, K. H., Shin, W. G., & Lee, J. Y. (2014).** Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 113(2), 217-226.
- Kneiber, D., Kowalski, E. H., Kridin, K., Yale, M. L., Grando, S. A., & Amber, K. T. (2019).** Gastrointestinal symptoms, gastrointestinal bleeding and the role of diet in patients with autoimmune blistering disease: a survey of the International Pemphigus and Pemphigoid Foundation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 33(10), 1935-1940.
- Kostner, L., Anzengruber, F., Guillod, C., Recher, M., Schmid-Grendelmeier, P., & Navarini, A. A. (2017).** Allergic Contact Dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 37(1), 141-152.

- Kovacs S. O. (1998).** Vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(5 Pt 1), 647–668.
- Kramer, M. S., & Kakuma, R. (2012).** Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(9), CD000133.
- Kridin K. (2018).** Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic research*, 66(2), 255–270.
- Kucukunall, A., Altunay, I., Arici, J. E., & Cerman, A. A. (2016).** Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery?. *Cutaneous and ocular toxicology*, 35(2), 110–114.
- Kumari, R., & Thappa, D. M. (2013).** Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 79(3), 291–299.
- Kwon, H. H., Yoon, J. Y., Hong, J. S., Jung, J. Y., Park, M. S., & Suh, D. H. (2012).** Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta dermato-venereologica*, 92(3), 241–246.
- Lewis, H. M., Renaula, T. L., Garioch, J. J., Leonard, J. N., Fry, J. S., Collin, P., Evans, D., & Fry, L. (1996).** Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *The British journal of dermatology*, 135(3), 363–367.
- Li, S., Cho, E., Drucker, A. M., Qureshi, A. A., & Li, W. Q. (2017).** Obesity and risk for incident rosacea in US women. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(6), 1083–1087.e5.
- Lo, Schiavo A., Aurilia, A., Guerrero V. (2004).** Foods, diet, and skin diseases. *Skinmed*, 2004;3(2):83-91.
- Margolis, D. J., Apter, A. J., Gupta, J., Hoffstad, O., Papadopoulos, M., Campbell, L. E., Sandilands, A., McLean, W. H., Rebbeck, T. R., & Mitra, N. (2012).** The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130(4), 912–917.
- Marks, J., Shuster, S., & Watson, A. J. (1966).** Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet (London, England)*, 2(7476), 1280–1282.
- Mattila, L., Kilpeläinen, M., Terho, E. O., Koskenvuo, M., Helenius, H., & Kalimo, K. (2003).** Food hypersensitivity among Finnish university students: association with atopic diseases. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 33(5), 600–606.)
- McKee, P. H., Calonje, E., Granter, S. R. (eds). (2005).** *Pathology of the skin, With Clinical correlation*. Disorders of hypopigmentation, Vitiligo. Elsevier Mosby, 993- 997
- Melini, V., & Melini, F. (2019).** Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*, 11(1), 170.

- Mintz, E. M., & Morel, K. D. (2011).** Treatment of chronic bullous disease of childhood. *Dermatologic clinics*, 29(4), 699–700.
- Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortanne, J. B., (1999).** Disorders of Pigmentation, Hipomelanoses and Hypermelanoses. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, Mc Graw Hill, 936-45.
- Namazi, M. R., & Chee Leok, G. O. (2009).** Vitiligo and diet: a theoretical molecular approach with practical implications. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 75(2), 116–118.
- Neild, V. S., Marsden, R. A., Bailes, J. A., & Bland, J. M. (1986).** Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *The British journal of dermatology*, 114(1), 117–123.
- NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., Plaut, M., Cooper, S. F., Fenton, M. J., Arshad, S. H., Bahna, S. L., Beck, L. A., Byrd-Bredbenner, C., Camargo, C. A., Jr, Eichenfield, L., Furuta, G. T., Hanifin, J. M., Jones, C., Kraft, M., ... Schwaninger, J. M. (2010).** Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 126(6 Suppl), S1–S58.
- Nosrati, A., Afifi, L., Danesh, M. J., Lee, K., Yan, D., Beroukhim, K., Ahn, R., & Liao, W. (2017).** Dietary modifications in atopic dermatitis: patient-reported outcomes. *The Journal of dermatological treatment*, 28(6), 523–538.
- Novak-Bilić, G., Vučić, M., Japundžić, I., Meštrović-Štefekov, J., Stanić-Duktaj, S., & Lugović-Mihić, L. (2018).** IRRITANT AND ALLERGIC CONTACT DERMATITIS- SKIN LESION CHARACTERISTICS. *Acta clinica Croatica*, 57(4), 713–720.
- Nutten S. (2015).** Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition & metabolism*, 66 Suppl 1, 8–16.
- Odhiambo, J. A., Williams, H. C., Clayton, T. O., Robertson, C. F., Asher, M. I., & ISAAC Phase Three Study Group (2009).** Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(6), 1251–8.e23.
- Oge', L. K., Muncie, H. L., & Phillips-Savoy, A. R. (2015).** Rosacea: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 92(3), 187–196.
- Önder, M. (2009).** Allerjik Kontakt Dermatitler. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 43(1).
- Park, S., Choi, H. S., & Bae, J. H. (2016).** Instant noodles, processed food intake, and dietary pattern are associated with atopic dermatitis in an adult population (KNHANES 2009-2011). *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 25(3), 602–613.
- Penders, J., Thijs, C., van den Brandt, P. A., Kummeling, I., Snijders, B., Stelma, F., Adams, H., van Ree, R., & Stobberingh, E. E. (2007).** Gut

microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*, 56(5), 661–667.

Penso, L., Touvier, M., Deschasaux, M., Szabo de Edelenyi, F., Hercberg, S., Ezzedine, K., & Sbidian, E. (2020). Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA dermatology*, 156(8), 854–862.

Pizzutelli S. (2011). Systemic nickel hypersensitivity and diet: myth or reality? *European annals of allergy and clinical immunology*, 43(1), 5–18.

Pizzutelli S. (2015). Reply to: Update on systemic nickel allergy syndrome and diet. *European annals of allergy and clinical immunology*, 47(1), 27–32.

Pontes, T., Fernandes Filho, G. M., Trindade, A., & Sobral Filho, J. F. (2013). Incidence of acne vulgaris in young adult users of protein-calorie supplements in the city of João Pessoa--PB. *Anais brasileiros de dermatologia*, 88(6), 907–912.

Rainer, B. M., Kang, S., & Chien, A. L. (2017). Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-endocrinology*, 9(1), e1361574.

Reunala, T., Blomqvist, K., Tarpila, S., Halme, H., & Kangas, K. (1977). Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. I. Clinical response of skin lesions in 81 patients. *The British journal of dermatology*, 97(5), 473–480.

Reunala, T., Salmi, T. T., Hervonen, K., Kaukinen, K., & Collin, P. (2018). Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*, 10(5), 602.

Rich-Edwards, J. W., Ganmaa, D., Pollak, M. N., Nakamoto, E. K., Kleinman, K., Tserendolgor, U., ve ark. (2007). Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutrition journal*, 6, 28.

Robledo M. A. (2012). Chronic methyl mercury poisoning may trigger endemic pemphigus foliaceus “fogo selvagem”. *Medical hypotheses*, 78(1), 60–66.

Rodrigues, M., Ezzedine, K., Hamzavi, I., Pandya, A. G., Harris, J. E., & Vitiligo Working Group (2017). New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(1), 1–13.

Roduit, C., Frei, R., Loss, G., Büchele, G., Weber, J., Depner, M., ve ark. & Protection Against Allergy–Study in Rural Environments study group (2012). Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130(1), 130–6.e5.

Rottmann L. H. (1991). Details of the gluten-free diet for the patient with dermatitis herpetiformis. *Clinics in dermatology*, 9(3), 409–414.

Rowlands, D., Tofte, S. J., & Hanifin, J. M. (2006). Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatologic therapy*, 19(2), 97–103.

Ruocco, E., Aurilia, A., & Ruocco, V. (2001). Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 203(3), 201–207.

- Ruocco, E., Wolf, R., Ruocco, V., Brunetti, G., Romano, F., & Lo Schiavo, A. (2013).** Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 31(4), 382–390.
- Ruocco, V., Brenner, S., & Lombardi, M. L. (1996).** A case of diet-related pemphigus. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 192(4), 373–374.
- Salmi T. T. (2019).** Dermatitis herpetiformis. *Clinical and experimental dermatology*, 44(7), 728–731.
- Salmi, T. T., Hervonen, K., Kautiainen, H., Collin, P., and Reunala, T. (2011).** Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *The British journal of dermatology*, 165(2), 354–359.
- Santos, K. S., Gadermaier, G., Vejvar, E., Arcuri, H. A., Galvão, C. E., Yang, A. C., ve ark. (2013).** Novel allergens from ancient foods: Man e 5 from manioc (*Manihot esculenta* Crantz) cross reacts with Hev b 5 from latex. *Molecular nutrition & food research*, 57(6), 1100–1109.
- Savilahti, E., Reunala, T., & Mäki, M. (1992).** Increase of lymphocytes bearing the gamma/delta T cell receptor in the jejunum of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut*, 33(2), 206–211.
- Scheman, A., Rakowski, E. M., Chou, V., Chhatrivala, A., Ross, J., & Jacob, S. E. (2013).** Balsam of Peru: past and future. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*, 24(4), 153–160.
- Schmidt E., Borradori L., Joly P. (2015).** Epidemiology of autoimmune bullous diseases. In: Murrell D Blistering diseases. 1st edn. *Springer, Heidelberg*: 251-264.
- Schmidt, E., Kasperkiewicz, M., & Joly, P. (2019).** Pemphigus. *Lancet (London, England)*, 394(10201), 882–894.
- Schwartz, R. A., & Janniger, C. K. (1997).** Vitiligo. *Cutis*, 60(5), 239–244.
- Scott, J. F., Hammond, M. I., & Nedorost, S. T. (2015).** Food Avoidance Diets for Dermatitis. *Current allergy and asthma reports*, 15(10), 60.
- Sehgal, V. N., & Srivastava, G. (2006).** Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *The Journal of dermatological treatment*, 17(5), 262–275.
- Sehgal, V. N., & Srivastava, G. (2007).** Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 73(3), 149–156.
- Seremet, S., & Gurel, M. S. (2018).** Miscellaneous skin disease and the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*, 36(1), 94–100.
- Shaker, O. G., & El-Tahlawi, S. M. (2008).** Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study. *The British journal of dermatology*, 159(3), 720–724.
- Sharma A. D. (2013).** Low nickel diet in dermatology. *Indian journal of dermatology*, 58(3), 240.
- Shek, L. P., Soderstrom, L., Ahlstedt, S., Beyer, K., & Sampson, H. A. (2004).** Determination of food specific IgE levels over time can predict the

development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 114(2), 387–391.

Shibahara, M., Nanko, H., Shimizu, M., Kanda, N., Kubo, M., Ikeda, M., ve ark. (2002). Dermatitis herpetiformis in Japan: an update. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 204(1), 37–42.

Shikino, K., Ikusaka, M., & Yamashita, T. (2014). Vitamin D-deficient osteomalacia due to excessive self-restrictions for atopic dermatitis. *BMJ case reports*, 2014, 204558.

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (1999). Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 104(3 Pt 2), S114–S122.

Sidbury, R., Tom, W. L., Bergman, J. N., Cooper, K. D., Silverman, R. A., Berger, T. G., ve ark. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(6), 1218–1233.

Silverberg N. B. (2012). Whey protein precipitating moderate to severe acne flares in 5 teenaged athletes. *Cutis*, 90(2), 70–72.

Silverberg N. B. (2016). A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 1: epidemiology and pathogenesis. *Cutis*, 97(4), 267–271.

Silverberg, N. B., Lee-Wong, M., & Yosipovitch, G. (2016). Diet and atopic dermatitis. *Cutis*, 97(3), 227–232.

Smith, R. N., Mann, N. J., Braue, A., Mäkeläinen, H., & Varigos, G. A. (2007). The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(2), 247–256.)

Smith, R., Mann, N., Mäkeläinen, H., Roper, J., Braue, A., & Varigos, G. (2008). A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Molecular nutrition & food research*, 52(6), 718–726.

Spoendlin, J., Voegel, J. J., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2012). A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *The British journal of dermatology*, 167(3), 598–605.

Spurkland, A., Ingvarsson, G., Falk, E. S., Knutsen, I., Sollid, L. M., & Thorsby, E. (1997). Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue antigens*, 49(1), 29–34.

Szczurko, O., & Boon, H. S. (2008). A systematic review of natural health product treatment for vitiligo. *BMC dermatology*, 8, 2.

- Taïeb A. (2000).** Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment cell research*, 13 Suppl 8, 41–47.
- Tan, J. K., & Bhate, K. (2015).** A global perspective on the epidemiology of acne. *The British journal of dermatology*, 172 Suppl 1, 3–12.
- Tanacan, E., & Atakan, N. (2020).** Higher incidence of metabolic syndrome components in vitiligo patients: a prospective cross-sectional study. *Anais brasileiros de dermatologia*, 95(2), 165–172.
- Tanaka, T., Kouda, K., Kotani, M., Takeuchi, A., Tabei, T., Masamoto, Y., ve ark. (2001).** Vegetarian diet ameliorates symptoms of atopic dermatitis through reduction of the number of peripheral eosinophils and of PGE2 synthesis by monocytes. *Journal of physiological anthropology and applied human science*, 20(6), 353–361.
- Tuokkola, J., Luukkainen, P., Nevalainen, J., Ahonen, S., Toppari, J., Ilonen, J., ve ark. (2017).** Eliminating cows' milk, but not wheat, barley or rye, increases the risk of growth deceleration and nutritional inadequacies. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(7), 1142–1149.
- Tur, E., & Brenner, S. (1998).** Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Archives of dermatology*, 134(11), 1406–1410.
- Turchin, I., & Barankin, B. (2005).** Dermatitis herpetiformis and gluten-free diet. *Dermatology online journal*, 11(1), 6.
- Van der Meer J. B. (1969).** Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *The British journal of dermatology*, 81(7), 493–503.
- Vega-López, S., Venn, B. J., & Slavin, J. L. (2018).** Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 10(10), 1361.
- Vestita, M., Filoni, A., Congedo, M., Foti, C., & Bonamonte, D. (2015).** Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *Journal of immunology research*, 2015, 257879.
- Waciewicz-Muczyńska, M., Socha, K., Soroczyńska, J., Niczyporuk, M., & Borawska, M. H. (2021).** Cadmium, lead and mercury in the blood of psoriatic and vitiligo patients and their possible associations with dietary habits. *The Science of the total environment*, 757, 143967.
- Walker, M. M., Ludvigsson, J. F., Sanders, F. D., (2017).** Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Medical Journal of Australia*, 207(4), 173–178.
- Wang, Z., Xie, H., Gong, Y., Ouyang, Y., Deng, F., Tang, Y., & Li, J. (2020).** Relationship between rosacea and sleep. *The Journal of dermatology*, 47(6), 592–600.
- Wei, B., Pang, Y., Zhu, H., Qu, L., Xiao, T., Wei, H. C., Chen, H. D., & He, C. D. (2010).** The epidemiology of adolescent acne in North East China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 24(8), 953–957.)

- Weiss, E., & Katta, R. (2017).** Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatology practical & conceptual*, 7(4), 31–37.
- Williams, H. C., Dellavalle, R. P., & Garner, S. (2012).** Acne vulgaris. *Lancet (London, England)*, 379(9813), 361–372.
- Williams, H., Stewart, A., von Mutius, E., Cookson, W., Anderson, H. R., & International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups (2008).** Is eczema really on the increase worldwide? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 121(4), 947–54.e15.
- Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., ve ark. European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS) (2018).** Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 32(5), 657–682.
- Worm, M., Ehlers, I., Sterry, W., & Zuberbier, T. (2000).** Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 30(3), 407–414.)
- Wu, M., McIntosh, J., & Liu, J. (2016).** Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *Journal of occupational health*, 58(2), 138–144.
- Yorulmaz, A., and Kılıç, F. A. (2014).** Dermatolojik Hastalıklarda Diyetin Rolü. *Türk J Dermatol* 1, 29-34.
- Yuan, X., Huang, X., Wang, B., Huang, Y. X., Zhang, Y. Y., Tang, Y., Yang, J. Y., Chen, Q., Jian, D., Xie, H. F., Shi, W., & Li, J. (2019).** Relationship between rosacea and dietary factors: A multicenter retrospective case-control survey. *The Journal of dermatology*, 46(3), 219–225.
- Zhang, A., & Silverberg, J. I. (2015).** Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(4), 606–16.e4.

Bölüm 48

DALAK İNFARKTÜSÜ

Metin YEŞİLTAŞ¹

¹ Op. Dr. Metin Yeşiltaş ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2080-1572>
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul

1. GİRİŞ

Dalak kan akımındaki azalma yada kesilmesi sonucu ortaya çıkan dalak parankim harabiyeti, dalak infarktüsü(Dİ) olarak tanımlanır. Tıkanan damarın çapına göre segmental tutulumdan, yaygın parankim nekrozuna kadar geniş bir alanı kapsayabilir. Etyolojide hematolojik, hiperkoagülopati, enfeksiyöz hastalıklar, ve tromboembolik olaylar ilk sırada yer alır. Nonspesifik semptom ve bulgular tanı koymayı geciktirir. Vakaların üçte biri asemptomatik seyreder. Dİ oluşuktan sonra genellikle ya rezolüsyona gider, ya apseleşir yada fibrozise gider. Dİ tanısı tek başına cerrahi girişim için endikasyon değildir. Çoğu vaka yakın takip altında medikal tedavi edilir.

Dalak Periton iritasyonu, inatçı semptomlar, apse, rüptür, kanama gibi komplikasyonlar gelişirse cerrahi endikasyon doğar. Cerrahi tedavide laparoskopik veya açık splenektomi, yada dalak koruyucu parsiyel splenektomi yapılır.

2. EPİDEMİYOLOJİ:

Genellikle klinik olarak sessiz seyreden dalak enfarktüsü en sık hematolojik hastalıklarla ilişkilidir. Her ne kadar kronik miyelotik lösemi (%50) ve miyelofibrozda (%72) dalak enfarktüsü bildirilmiş olsa da , bunu destekleyen az sayıda büyük seri mevcuttur.

1986'da Jaroch ve ark.[1] Cleveland Clinic'teki klinik veya otopsi raporları ile 75 hastayı tanımlamış ve literatürde sadece 77 vaka bulmuşlardır.

1998 yılında, Nores ve arkadaşları [2] California Üniversitesi, Los Angeles (UCLA) ve Cedars-Sinai Tıp Merkezi'nde 30 yıllık bir süre içinde tedavi edilen 59 vaka bildirmişlerdir. Mevcut literatürün çoğu sadece olgu sunumlarından oluşmaktadır.

Dalak infarktüslerinin görülme sıklığı, aşağıdaki faktörler nedeniyle artmıştır:

- Radyolojik görüntülemelerin daha sık kullanılması (ve splenik infarktüslerin tesadüfen saptanmasıyla) [3]
- Künt dalak yaralanmalarına konservatif yaklaşımın artması,
- Vasküler dalak yaralanmaları için artan anjiyografik embolizasyon kullanımı[4].

3. ANATOMİ

Dalağın ana arteriyel beslenmesi, çöliak trunkustan çıkan splenik arter ile olur. Bunun yanı sıra dalağın üst polünü, sol gastroepiploik arterin dalları olan kısa gastrik arterler besler. Ana splenik arterde oklüzyon

meydana gelse dahi bu kısa gastrik damarların anastomozu ile parsiyel yada bazen tüm dalağı besleyerek enfarktüs gelişimini önleyebilir. Dalağın içinde dallanan arterioller (genellikle 6 dala ayrılır) dalağı segmental olarak besler. Bu sekonder arterlerin oklüzyonu sonucu klasik kama şeklinde bir enfarktüs alanı oluşur. Genellikle dalağın üst ve alt polüne ayrılan arteriel dallar anastomoz yapmadıklarından gerekli olduğunda parsiyel splenektomiye imkan verir. Splenik ven superior mezenterik venle birleşerek portal veni oluşturur.

4. ETYOLOJİ

Dalak infarktüslerinin etyolojisinde, hematolojik hastalıklar, hiperkoagülabilité ve trombo-embolik olaylar başta olmak üzere çok fazla neden vardır.

4.1 Enfeksiyöz

- Enfeksiyöz(CMV EMN Malarya, Babesiosis),
- İnherediterpıhtılaşmabozuklukları(antifosfolipidsendromu,trombofilia),
- Malignensi (pankreas kanseri veya kanser metastazı), veya
- Yukarıdaki faktörlerin bir kombinasyonu olabilir.

4.2 Trombo emboli Vücudun başka bir bölümünde oluşan pıhtının dolaşım sistemi ile dalağa gerek dalakta enfarktüs yapması.

- Atrial fibrilasyon,
- Mitral kapak protezi,
- Endokardit,
- Patent foramen ovale,
- Sağ kalpten paradoksal emboli,
- Kolesterol embolisi,
- Enfekte torasik aort grefti,
- Sol ventrikül duvar trombüsü,
- Myokart enfarktüsü ve
- HIV ile ilişkili mikobakteriyel enfeksiyonlar.

4.3 Hiperkoagülopatiye yol açan beign durumlar:

- Oral kontraseptifler,
- ITP,
- Eritropoetin tedavisi,
- Sickle hemoglobinopatiler,
- Poistemia vera ve

- Splenomegali ile birlikte bazı myeloproliferatif hastalıklar.

4.4 Malign hematolojik hastalıklar

- Lenfoma,
- Lösemi ve
- Myelofibrozis.

4.5 Diğer nedenler

- Gucher hastalığı. Splenomegali ile beraber.
- Sick cell anemi, splenomegai ve pıhtılaşmaya meyli artırır. tekrarlayan krizler nonfonksiyone dalak (otosplenektomi) yaratır.
- Doğrudan splenik arteri etkileyen faktörler.
 - Aort diseksiyonu
 - Abdominal travmalar,
 - Splenik arter torsiyonu,
 - Tümör basısı.
- Vasküler girişim komplikasyonları.
- DİC, vaskülit
- Vazokonstrüktör ilaçlar,
- Poliangitis li granülamatöz hastalıklar,
- Otoimmün hastalıklar,
- Splenik ven trombozuna yol açan diğer durumlar.
 - Amiloidoz
 - Pankreatit,
 - Sarkoidoz,
 - ARDS,
 - Pankreas kanseri,
 - Postpartum toksik şok,
- Bazı cerrahi işlemler.
 - KC transplantasyonu,
 - Pankreatektomi.

5. PATO-FİZYOLOJİ:

İnfiltratif hematolojik hastalıklarda, anormal hücreler dalak dolaşımında konjesyona neden olur. Örneğin, orak hücreli anemide dalak enfarktüsü mekanizması, hipoksi veya asidoz dönemlerinde anormal hemoglobinin

kristalleşmesine bağlanır[5,6]. Sert eritrosit, röle kümeleri oluşumuna ve dalak dolaşımının tıkanmasına neden olur.

Miyelofibroзда, dalak parankimi, ekstramedüller hematopoez ile infiltre edilir ve dalak dolaşımının tıkanmasına neden olur.

Malign hematolojik hastalıklarda (örneğin, kronik miyeloid lösemi), artan dalak kütlesine sekonder olarak oksijen ihtiyacını karşılayamama sonucu, ve hipersplenizm anemisine sekonder oksijen taşıma kapasitesindeki azalma enfarktüse yol açar.

Tromboembolizm dalak infarktılarının bir başka yaygın nedenidir[7]. Dalak embolizasyonu, akut miyokard enfarktüsü veya atriyal fibrilasyon sonucu oluşan veya kardiyak kateterizasyon veya bakteriyel endokardit komplikasyonlarından gelişen sol atriyal veya ventriküler duvar trombüsü dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler durumlardan kaynaklanabilir.

Valvülopati ameliyatı olan sol taraf endokarditli 108 hastaya ilişkin bir raporda, % 19 oranında dalak enfarktüsü görülmüştür ve bu hastaların neredeyse yarısında tanı bilgisayarlı tomografi ile (BT) tesadüfen konulmuştur[8].

Hiperkoagülabilité durumundada Dİ geliştiğini bildiren yazılar mevcuttur. Olson ve arkadaşları [9] protein C eksikliğine bağlı mezenter ven trombozu ve dalak enfarktüsü geliştiğini bildirmişlerdir.

Pankreatit veya ameliyata bağlı gelişen splenik ven trombozu, çoğunlukla venöz enfarktüs ile sonuçlanır.

Bir yazıda yazarlar, multiple yaralanması olan kün travmalı bir hastada, hasar kontrol prosedürünün bir parçası olarak hepatik packing yaptıkları bir kişide global dalak enfarktüsü geliştiğini bildirmişlerdir. İlk explorasyonda dalağın sağlam, perfüze ve vital olduğu görülmüş, daha sonra abdominal kompartman sendromu gelişmesi üzerine dekompresif laparotomi yapılmış ve takip BT'sinde global dalak enfarktüsü saptanmış. Bu durum, ağır abdominal hipertansiyon sonucu dalak venöz dönüşün yavaşlaması ve trombozise gitmesine bağlanmıştır.

6. KLİNİK

Klinik spektrum asemptomatik enfarktüsten (radyolojik veya postmortem çalışmalarda veya başka bir endikasyon için laparoskopi veya laparotomide tesadüfen saptanan) hemorajik şoka kadar (masif subkapsüler kanamaya sekonder periton boşluğuna rüptür) uzanır.

Dİ'nin yaklaşık üçte biri klinik olarak sessiz seyreder. En sık görülen semptom sol-üst kadranda karın ağrısıdır (% 70'e kadar). Ek semptomlar arasında titreme ve ateş, bulantı ve kusma, plöritik göğüs ağrısı ve sol omuz ağrısı bulunur (Kehr işareti). Septik tromboemboli, sol üst karın ağrısı ile ortaya çıkan dalak apseleri ile sonuçlanabilir.

Nores ve ark.[2]sundukları serilerinde tromboembolik enfarktüsü olan hastaların çoğu semptomatikti; Embolisi olan hastalarının % 70'inde ateş ve trombozu olanların % 86'sında karın ağrısı vardı.

10 yıllık retrospektif bir çalışmada, Antopolsky ve ark.[10] 49 akut dalak enfarktüsü olan hastada klinik tabloları incelemiştir. En sık görülen semptom ya karın ya da sol yan ağrısı (atakların % 80'i) iken, en sık görülen bulgu sol üst kadranda hassasiyetiydi (atakların % 35'i).

Hastaların % 16.6'sında dalak enfarktüsü altında yatan bir hastalığın mevcut semptomuydu. Kohortta hastane içi mortalite veya ciddi komplikasyon görülmedi.

7. LABORATUVAR

Splenik enfarktüs için spesifik bir tanısal laboratuvar çalışması mevcut değildir.

8. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Görüntüleme yöntemlerinde karşılaşılabilecek sonuç, infarktüsün büyüklüğüne ve görüntüleme zamanlamasına bağlı olarak değişir. Eğer infarktüs tam olarak oturmuşsa hem ultrasound hemde BT tanı için oldukça duyarlıdır. Hiperakut dönemde eğer Dİ'den şüphe ediliyorsa kontrastlı BT tercih edilecek tanı modalitesidir.

8.1 Bilgisayarlı tomografi:

Dİ'de tanı için en sık kullanılan ve önerilen görüntüleme yöntemi intravenöz kontrastlı BT dir. Özellikle venöz fazda infark alanları belirgin olur. En sık kama şeklinde hipodens parankim alanı gözlenir. Geç dönemde fibrozis ve kontraksiyona bağlı olarak dalak küçülür yada nekroza bağlı kistik alan yada apse geliştiği gözlenir.

8.2 Ultrasonografi:

Tipik olarak enfarktüs alanı hipoekoiktir, ancak akut dönemde izoeoik olabilir ve tanımlanması zor olabilir. Akut Dİ sonografik özellikleri değişik şekillerde olabilir. Bunlar en sık kama şeklinde olmak üzere yuvarlak, düzensiz, pürüzsüz (nadir) olabilir.

Enfarktüs alanında kontraksiyon ve skarlaşma gelişirse, kapsül retraksiyonu sonucu US'de hiperekoik bir bölge olarak görülür. Likeifikasyon meydana gelirse, bölge yuvarlak ve anekoik (dalak psödokisti) görülür.

8.3 Anjiyografi:

Konvansiyonel anjiyografide splenik arterde tromboz yada dallarında embolik tıkanma görülebilir.

8.4 Manyetik Rezonans (MR)

Tercihen IV gadolinyum kontrastı ile yapılan MR, enfarktüsle dalak parankimini açıkça tanımlayan başka bir yararlı yöntemdir. Kontrastlı MR, dalak içindeki kama şeklindeki enfarktüslerin klasik görünümünü daha iyi görselleştirmek için herhangi bir düzlemde (koronal, sagittal vb) üç boyutlu rekonstrüksiyonuna olanak sağlar.

9. AYIRICI TANI

Genellikle, görüntüleme yöntemleri ile tipik görünüm olduğunda, çok az ayırıcı tanı vardır. Tipik görünüm olmadığında veya görüntüleme yetersiz olduğunda, alternatif tanıları dikkate alınmalıdır. Bunlar,

- BT'nin arterial fazında homojen olmayan (zebra desenli dalak) kontrastlanma,
- Lenfoma,
 - genellikle kama şeklinden ziyade yuvaraktır
 - genellikle splenomegali ve lenf düğümü büyümesi ile ilişkilidir
- Dalak apsesi,
- Dalak laserasyonudur.

10. TEDAVİ

Cerrahi müdahaleyi gerektiren endikasyonlar altta yatan nedenlere bağlı olarak değişir. Bunlar, hematolojik hastalıkların komplikasyonları, sepsis, apse, kanama, psödokist oluşumu yada kronik semptomları içerir.

Nores ve ark. serisindeki operatif endikasyonların analizinde septik emboliye bağlı gelişen Dİ operasyon için sık endikasyondur (% 60)[2].

Psödokistler genellikle önceki bir travmaya bağlı olarak oluşan hematoma lifli bir psödokapsül ile çevrelenmesi ve sıvılaşması ile ortaya çıkar. Küçük (<4 cm) asemptomatik psödokistler genellikle zamanla geriler, daha büyük (> 5 cm) dalak kistlerinin rüptür riski yüksek (% 25 kadar) olabileceğinden tedavi gerektirir[11].

Dalak apsesi septik emboli veya önceki bir enfarktüsün süperenfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkabilir. Geleneksel olarak, bu tür apseler, yoğun çevre iltihabı ve apseyi çevreleyen skar dokusu nedeniyle teknik olarak zor olabilen splenektomi ile yönetilmiştir.

Kalıcı perkütan kateter drenajı ve uygun antibiyotik tedavisi, seçilmiş vakalarda iyi oluşmuş, uniloküler apselerin tedavisinde tercih edilen yöntemdir.

Komplikasyon olmadan asemptomatik bir Dİ cerrahi müdahale gerektirmez. Aslında, genel olarak, çoğu dalak enfarktüsü cerrahi müdahale gerektirmez.

10.1 Tıbbi tedavi

Ameliyat sadece komplikasyonların varlığında endikedir. Bunun dışında, enfarktüslü dalak yerinde bırakılabilir ve hasta takip edilir. Dİ'nin nadir olması ve birçok yazının büyük ölçüde vaka takdimi niteliğinde olması nedeniyle, antibiyotiklerin ve antitrombosit ajanların (trombositoz tedavisi için) rolleri resmi olarak ele alınmamıştır. Benzer şekilde, bu hastalarda artan post splenektomi sepsisiyle (APSS) ile ilgili bilimsel olarak desteklenen hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

Tıbbi tedavinin temel dayanağı, narkotik veya nonsteroid antienflamatuvar analjezik ilaçlar ve yakın takiptir. Orak hücre hastalığı olan hastalarda yüksek rakıma bağlı gelişen Dİ'lerinin çoğu, splenektomi yerine destekleyici bakım ile güvenli bir şekilde tedavi edilebilir[12] .

10.2 Cerrahi tedavi

Yukarıda belirtilen komplikasyonlardan herhangi birine sahip (multi loküle apse, rüptür, kanama, persistant semptomlar ve psödokist) Dİ'li hasta için splenektomi gereklidir. Ölümcül post splenektomi sepsisi riski nedeniyle, mümkün olduğunda dalak koruması tercih edilir.

Gezici dalağın torsiyone olması durumunda, dalak koruyucu splenopeksi, iyi perfüze olan, enfarktüssüz dalakta tercih edilen prosedürdür. Teknikler arasında dalağın çevre yapılarla dikilmesi, organın sütür fiksasyonu öncesinde meshle sarılması, omentum içine sarılması veya cerrahi olarak oluşturulan bir retroperitoneal poş içine yerleştirilmesi yer alır. Bu işlemler laparoskopik yöntemlede gerçekleştirilebilir.

Kanama veya psödokist oluşumu gibi komplikasyonlarda dalak koruyucu teknikler kullanılarak parsiyel splenektomi işlemi uygun olabilir.

Uniloküler apseli seçili vakalarda perkütan kateter drenajı başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken, bazı yazarlar tüm splenik enfarktüs ve apse vakalarında splenektomiye savunarak, korunmuş kısmen çalışan rezidü dalağın faydasını sorgulamaktadır.

Splenektomi işlemi geleneksel açık teknikler veya laparoskopik teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Perisplenik inflamasyon ve yoğun adezyonlar splenektomiye zorlaştırabilir.

Dalak büyümüşse, kan kaybını en aza indirmek için dalak arterinin omentum minusta pankreasın üst kenarından intraoperatif bağlanması uygundur. Diğer bir seçenek preoperatif dalak arteri embolizasyonu yapmaktır; bu kalan dalağı enfarkte ederek kan kaybını en aza indirir, aksi takdirde zor diseksiyonlarda oldukça bol kan kaybı olabilir.

10.2.1 Ameliyat için hazırlık

Preoperatif antibiyotik seçimine hastanın klinik durumu ve eşlik eden komorbiditelere göre karar verilir. Birinci kuşak sefalosporin genellikle yeterlidir. Potansiyel kan kaybı için preoperatif hidrasyon önemlidir.

Splenektomi planlanıyorsa, hastaya mümkünse ameliyattan en az 2 hafta önce pnömokok ve Haemophilus influenzae aşısı yapılmalıdır .

Hematolojik malignitesi olan hastalarda (örneğin, kronik miyeloid lösemi) neoadjuvan kemoterapi dalak boyutunu azaltabilir ve potansiyel olarak prosedürün güvenliğini artırabilir.

Derin ven trombozu (DVT) profilaksisi için ameliyat öncesi kompresyon cihazları ve subkutan heparin kullanılabilir.

10.2.2 Ameliyat

Yaklaşım (Laparoskopi, orta hat laparotomi veya sol subkostal insizyon) altta yatan patoloji / klinik senaryo ve cerrahın tercihi ile belirlenir. Dalak enfarktüsü (veya apse) varlığı, laparoskopi için bir kontrendikasyon değildir. Genel olarak, laparoskopik yaklaşım spontan rüptür hemorajik şok gibi acil durumlarda kontrendikedir. Cerrahın deneyimi, dalağın laparoskopik olarak çıkarılamayacak kadar büyük olduğu noktayı belirler.

Splenektomi sonrası (özellikle nadir fakat oldukça ölümcül APSS) enfeksiyöz komplikasyonlara yaşam boyu duyarlılık riski nedeniyle, uygulanabilir olduğunda laparoskopik veya açık parsiyel splenektomi denenmelidir.

10.2.3 Laparoskopik yaklaşım

Laparoskopik yaklaşım için hasta pozisyonu bu ameliyatın başarısı için anahtardır. Seçenekler arasında hastanın lateral dekübit pozisyonunda olduğu, yada hastanın 45° eğimde olduğu “yaslanmış dalak” tekniğidir. Her iki yöntem de bir puf veya jöle rulo pozisyon pedi gerektirir. Pnömooperitoneum dan sonra, splenokolik bağ genellikle ultrasonik makaslarla bölünür. Daha sonra, kısa gastrik damarlar kesilir.

Cerrah ön hazırlığı tercih ederse, splenik arter pankreasın üst sınırı boyunca diseke edilebilir ve vasküler zımba ile bölünebilir. Aksi takdirde, mümkünse, splenik ven ve arter ilk olarak ortaya çıkarılarak, hiluma 1 cm proksimal den vasküler zımba ile bölünür. Daha sonra dalağın geri kalanı, peritoneal komşulukları ultrasonik disektör ile bölünmesiyle serbestleştirilir.

Diğer senaryolarda, dalak önce çevre dokulardan ayrıştırılarak, pankreasın kuyruğunu ve hiler damarlarını arkada kalması için öne doğru yuvarlanır. Bu damarlar daha sonra laparoskopik vasküler zımbalayıcı ile kesilir.

Dalak bir EndoCatch torbasına yerleştirilir ve en büyük trokar bölgesinden çıkarılır.

Diğer laparoskopik yaklaşımlar sırtüstü yaklaşım (laparoskopik Nissen fundoplikasyonuna benzer kurulum ile) ve el yardımcı yaklaşımıdır.

Ayrıca parankimal bölünme için ultrasonik neşter veya radyofrekans ablasyonu kullanılarak dalak apsesi de dahil olmak üzere laparoskopik parsiyel splenektomi tarif edilmiştir[12,13].

10.2.4 Açık yaklaşım

Açık yaklaşım için standart bir orta hat insizyonu veya sol subkostal insizyon kullanılabilir. Sol kanadın altına büyük bir rulo yerleştirmek genellikle pozisyona yardımcı olur.

Genellikle, gastrocolic ligament açılır ve splenik arter pankreasın üst sınırında bulunarak bağlanır. Daha sonra dalak, avasküler splenofrenik ve splenorenal ligamentlerinden ayrılarak tamamen mobilize edilir. Splenokolik bağ bölünür ve dalak mediale hareket ettirilir. Pankreasın kuyruğu splenik arter ve venden ayrılır, splenik damarlar bağlanır ve dalak çıkarılır.

Splenorafi için tarif edilen birkaç teknik vardır. İntraoperatif kritik manevra, dalağın orta hatta tam olarak yaklaştırılmasıdır. Bunun için, bir veya iki kısa gastrik damar kesilerek, dalak dikkatlice posteriordan ayrıştırılmalıdır böylece kapsülün mobilizasyon esnasında yırtılmasının önüne geçilir.

Postoperatif drenaj kateteri kullanımı, açık bir apse varlığı ve diseksiyonun pankreas kuyruğuna yakınlığı da dahil olmak üzere ameliyat bulgularına bağlıdır. Yazarların tercihi, erken çıkarma koşulu ile (yani 24 saat içinde) dalak yatağına kapalı aspiratif drenajının yerleştirilmesidir. Ekstrasplenik apse veya pankreas yaralanması yoksa, dalak lojuna rutin drenaj kateteri konması, lokal enfeksiyon riskini artırdığına dair bazı kanıtlar vardır.

Kısa gastrik damarların kesilmesi sırasında mide duvarına olası hasar konusunda endişe varsa, bir nazogastrik tüp yerinde bırakılabilir.

10.2.5 Ameliyat sonrası bakım

Splenektomi veya global enfarktüsü takiben, pnömokok aşısı ve Haemophilus'a karşı aşı uygulayın (ameliyat öncesi verilmemişse).

Postoperatif trombositoz sık görülür. 1.000.000 / μ L'den daha yüksek trombosit sayıları için antitrombosit tedavi başlatılır. Bununla birlikte, bu durumda antitrombosit tedavi tartışmalıdır ve faydası randomize, prospektif, kontrollü bir çalışma ile kanıtlanmamıştır. Yazarların DVT profilaksisi için mevcut tercihleri, insizyondan önce kompresyon cihazlarının kullanılması ve postoperatif erken ambulasyon ve cilt altı heparin kullanımıdır.

Postoperatif ağrı yönetimi, hasta kontrollü intravenöz analjezi ve olası laparotomi gerektiren vakalar için epidural analjezi içerebilir.

10.2.6 Komplikasyonlar

Nores ve ark.[2] en sık %20 oranında pulmoner komplikasyonlar (örn., Pnömoni, ateletazi) olduğunu bildirmiştir. Splenektomi ve parsiyel splenektomiye laparoskopik yaklaşımın artması bu komplikasyon oranını önemli ölçüde azaltmıştır.

Postoperatif apse, ateş ve yara enfeksiyonu ikinci en sık görülen komplikasyon kategorisini oluşturur (yaklaşık % 10). İlk tedavi yöntemi radyolojik olarak perkütan drenaj ve antibiyotiklerdir.

Kanama, nispeten seyrek olsa da, yoğun perisplenik inflamasyonun bir sonucu olarak splenektomiyi takiben ortaya çıkabilir.

Pankreas kuyruğu ve dalak hilumu ile yakın ilişki nedeniyle, özellikle yoğun inflamasyon ve / veya apse durumunda pankreas hasarı oluşabilir. Bu yaralanmaların çoğu, konservatif yönetilebilir. Drenaj, ekzokrin pankreas fonksiyonunu azaltmak için bir somatostatin analogu kullanımı, total parenteral beslenme (TPN) veya Treitz ligamanının distalinden enteral beslenme ile tedavi edilebilir.

Dalak apsesine eşlik edebilecek yoğun inflamatuvar reaksiyonun bir sonucu olarak, dalağın midenin büyük kurvaturundan diseksiyonu zor olabilir ve midede gözden kaçan yaralanmalar meydana gelebilir. Midenin boşalmasını engelleyen distal obstrüksiyon yoksa, bu yaralanmalar yeterli external drenaj, nazogastrik drenaj ve TPN ile veya distal lüminal beslenme ile tedavi edilebilir.

Post splenektomi sepsisi en ciddi komplikasyondur; yetişkin hastalarda nadiren (% 0.5) görülür. Bu nedenle, splenektomiden kaçınma ve dalağın korunmasına doğru bir eğilim ortaya çıkmıştır.

11. PROGNOZ

Dalak enfarktüsünün prognozu, enfarkttan sorumlu altta yatan hastalık sürecine göre değişir. Literatüre göre, hematolojik malignitelere eşlik eden kitlesel olarak büyümüş dalakların enfarktüsü için splenektomiler, % 35'e varan ölümlerle ilişkilidir. Spektrumun diğer ucundaki birçok Dİ, klinik olarak gizlidir ve önemli bir kısmı uzun süreli sekel bırakmaz.

Asplenik bireyler, çocukluk çağındaki en yüksek oran olan postsplenektomi sepsisi için yaşam boyu artmış bir riske sahiptir. Görünüşte küçük enfeksiyonlar için bile hastalara tıbbi yardım almaları için danışmanlık yapılmalıdır, çünkü bunlar saatler içinde ölümcül sepsise neden olabilir.

Dİ'nin takibi, dalağın yokluğundan ziyade Dİ'ye neden olan altta yatan sebebe göre yapılır.

Non operatif takip edilen Dİ'ler özellikle hacim olarak büyük Dİ'ler rüptür riski taşıdığından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKÇA

- Jaroch, M. T., Broughan, T. A., & Hermann, R. E. (1986). The natural history of splenic infarction. *Surgery*, 100(4), 743-750.
- Nores, M., Phillips, E. H., Morgenstern, L., & Hiatt, J. R. (1998). The clinical spectrum of splenic infarction. *The American surgeon*, 64(2), 182.
- Joshi, S. C., Pant, I., Shukla, A. N., & Anshari, M. A. (2008). Splenic infarct as a diagnostic pitfall in radiology. *Journal of cancer research and therapeutics*, 4(2), 99.
- Pachter, H. L., Guth, A. A., Hofstetter, S. R., & Spencer, F. C. (1998). Changing patterns in the management of splenic trauma: the impact of nonoperative management. *Annals of surgery*, 227(5), 708.
- Ebert, E. C., Nagar, M., & Hagspiel, K. D. (2010). Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 8(6), 483-489.
- Franklin, Q. J., & Compeggie, M. (1999). Splenic syndrome in sickle cell trait: four case presentations and a review of the literature. *Military medicine*, 164(3), 230-233.
- O'Keefe JR, J. H., Holmes JR, D. R., Schaff, H. V., Sheedy II, P. F., & Edwards, W. D. (1986, December). Thromboembolic splenic infarction. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 61, No. 12, pp. 967-972). Elsevier.
- Ting, W., Silverman, N. A., Arzouman, D. A., & Levitsky, S. (1990). Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation*, 82(5 Suppl), IV105-9.
- Torda, A. (2005). Postpartum toxic shock syndrome associated with multiple splenic infarcts. *Medical journal of Australia*, 182(2), 93-93.
- Antopolsky, M., Hiller, N., Salameh, S., Goldshtein, B., & Stalnikowicz, R. (2009). Splenic infarction: 10 years of experience. *The American journal of emergency medicine*, 27(3), 262-265.
- Pachter, H. L., Hofstetter, S. R., Elkowitz, A., Harris, L., & Liang, H. G. (1993). Traumatic cysts of the spleen--the role of cystectomy and splenic preservation: experience with seven consecutive patients. *The Journal of trauma*, 35(3), 430-436.
- Sheikha, A. (2005). Splenic syndrome in patients at high altitude with unrecognized sickle cell trait: splenectomy is often unnecessary. *Canadian Journal of Surgery*, 48(5), 377.
- Héry, G., Becmeur, F., Méfat, L., Kalfa, D., Lutz, P., Lutz, L., ... & de Lagausie, P. (2008). Laparoscopic partial splenectomy: indications and results of a multicenter retrospective study. *Surgical endoscopy*, 22(1), 45-49.

Bölüm 49

COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE ORTODONTİ

Hasan CAMCI¹

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, dt.hasan@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0824-4192

1. Giriş

Yeni tip koronavirüs 2019 yılının son aylarında Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıktı (1). Şiddetli akut respiratuar sendroma yol açan bu patojene SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ismi verildi (2). Hastalığın hızla tüm dünyaya yayılması nedeniyle 30 ocak 2020' de dünya sağlık örgütü tarafından global ölçekli acil durum ilan edildi.

Diş hekimliği tedavilerinde hastalar, hekimler ve yardımcı personeller SARS-CoV-2 hastalık geçişinde yüksek risk grubunda yer aldığından dünyanın pek çok yerinde rutin diş hekimliği uygulamaları askıya alındı ya da sadece acil tedaviler yapıldı (3,4). Ardından salgının Çin' de ve diğer bazı ülkelerde kontrol altına alınmasıyla rutin diş hekimliği tedavilerine kademeli bir dönüş başladı. Ancak rutin diş hekimliği uygulamalarında SARS-CoV-2 hastalığından korunmak ve virüsün yayılmasını önlemek hala ciddi ve tehlikeli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü patojeni taşıyan asemptomatik hastalar ya da inkubasyon evresindeki bireyler hastalığın yayılmasına neden olabilmektedir (5). Diş hekimliği personelinin damlacık, aerosol, kan ve tükürük gibi unsurlar yoluyla riskli bireyler ile yakın teması diş hekimliği uygulamalarındaki bulaş riskini daha da arttırmaktadır (6). Bu süreçte askıya alınan veya ertelenen tedavilerin devam ettirilmeye başlanması ortodontistlerin iş yükü önemli ölçüde arttırmıştır. Bu yüzden hastalığı tüm yönleriyle tanımak ve alınacak önlemleri bilmek ortodontistler açısından kritik öneme sahiptir.

2. COVID-19 Bulaş Yolları ve Semptomları

Virüse maruziyetin ardından semptomların ortaya çıkması ortalama 5-6 gün sürmektedir. Bazen bu süre 14 güne kadar çıkabilmektedir. Ancak çok nadir de olsa semptomların ortaya çıkması daha da uzun zaman alabilmektedir (5,7,8).

Genel olarak mevsimlik grip semptomlarını taklit eden virüs hastalarda kuru öksürük, yüksek ateş, nefes darlığı, halsizlik gibi çok çeşitli semptomlara yol açabilmektedir. Bazı hastalarda eklem ağrısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, ishal, döküntü, tat ve koku kaybı gibi bulgulara neden olmaktadır (9). Bunların yanı sıra 'taşıyıcı' olarak adlandırılan ve hiç semptom göstermeyen bireyler de bulunmaktadır.

Hastalığın ilerleyen evrelerinde akciğer filminde buzlu cam görüntüsünde radyoopasiteler ortaya çıkmaktadır. Bağışıklığı iyi olan ve komorbiditesi olmayan çoğu hasta, gerekli antikorları geliştirerek zamanla bahsedilen semptomlardan kurtulmaktadır. Ancak risk grubundaki hastalar, şiddetli solunum sıkıntısı veya zatürre gibi komplikasyonlar geliştirir ve hastalık kötü bir prognoz ile seyreder (10,11).

SARS-CoV-2, insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörlerine bağlanır. İnsanların tükürük bezleri bu reseptörler bakımından zengindir ve bu nedenle COVID-19' un havadaki solunum damlacıkları yoluyla bulaşma potansiyeli yüksektir. Virüs kolaylıkla en az 1-2 metrelik bir yarıçapa yayılır ve daha sonra doğrudan gözler, burun, kulaklar veya ağız yoluyla vücuda girebilir. Dışkıda da virüsün belirli bir titre seviyesine ulaştığı gözlenmiştir. Ortalama bir insan saatte 23 kez yüzüne ve ardından etrafındaki cansız nesnelere veya başka insanlara dokunur. Virüs bu tür nesnelere veya yüzeylerde 3 güne kadar hayatta kalarak kontamine yüzeylerden yayılım gösterebilir (12).

3. Klinik Pratikte Alınması Gereken Önlemler

Pandemi sürecinde ortodontistlerin hem kendilerini hem de hastalarını SARS-Cov-2 patojeninden korumak için rutin uygulamaların dışında daha etkili ve daha ciddi ekstra bir takım önlemler alması gerekmektedir (13). Enfeksiyon geçişini kontrol etmek için alınacak bir takım önlemler şunlardır (14):

- Öncelikle hastaların temassız, alından ateş ölçen cihazlar ile ateşi ölçülmelidir ve hastalara Tablo 1' de gösterilen sorular yöneltilmelidir. Sorulardan en az birine 'evet' yanıtı veren ateşi yüksek hastalar enfeksiyon kontrolü için hastaneye yönlendirilmelidir. Eğer sorulardan en az birine 'evet' yanıtı verildi; ancak yüksek ateş mevcut değilse hastadan kendisi 14 gün süreyle karantinaya alması istenmelidir.

Tablo 1. COVID-19 enfeksiyon riskini tespit etmek için tedavi öncesi hastalara sorulması gereken sorular

1. Son 14 gün içinde ateşin yükseldi mi?
2. Son 14 günde öksürük, soluk alıp verme güçlüğü gibi bir semptom yaşadın mı?
3. Son 14 günde COVID-19' dan etkilenmiş bir yerde bulundun mu?
4. Son 14 günde COVID-19' dan etkilenen alanlarda bulunan insanlara temas ettin mi?
5. Son 14 günde ateş ya da solunum problemi olan kişi ya da kişiler ile temasın oldu mu?
6. Son 14 günde toplantı ya da benzeri bir organizasyona katıldın mı?
7. Son 14 günde COVID-19 teşhisi konulmuş bir hasta ile temasın oldu mu?
• Rutinde kullanılan eldiven, cerrahi maske ve önlük haricindeki kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır.
• Bekleme salonu mobilyalarında, tuvaletlerde, klinik zemininde ve diğer yüzeylerde yeni temizlik ve sterilizasyon prosedürleri uygulanmalıdır.
• Aerosol yayan uygulamaları minimize etmek adına bu işlemler geniş ve havalandırması iyi bir odada yapılmalıdır.
• Kliniğe kabul edilen günlük hasta sayısı azaltılmalı, ünitler arasındaki mesafeler yeniden düzenlenmeli, hasta refakatçi sayısına sınırlama getirilmelidir.

- Devam eden tedaviler için veya acil hasta bakımı için internet iletişimi, uzaktan izleme ve sanal yardım gibi uygulamalar daha sık kullanılmalıdır.
- Oral mukozada daha az yaralanmalara neden olabilecek, daha az değişiklik ve aktivasyon gerektiren cihazların ve malzemelerin kullanımını tercih edilmelidir.

3.1. İlave Koruyucu Ekipmanlar ve Tedbirler

Sıkı el hijyeni virüsün yayılmasını engelleyen basit ve etkili bir yöntemdir. Hasta muayenesine başlamadan önce eller kurallara uygun biçimde yıkanmalıdır. Hasta seansı tamamlandıktan sonra eller tekrar yıkanmalıdır. Klinik personeli kendi göz, ağız ve burnuna dokunmaktan kaçınmalıdır (13).

Ortodonti pratiğinde damlacık, aerosol ve temas SARS-Cov-2 enfeksiyonun yayılımının en önemli nedenleri arasındadır. Bu yüzden koruyucu ekipman olarak tek kullanımlık bone, cerrahi maske, tulum, koruyucu gözlük ve sperlik kullanımı gerekmektedir. Uzun süreli işlemlerde çift kat nitril eldiven kullanımı önerilmektedir. İşlem süresince kesici aletlere ekstra özen gösterilmelidir. Çünkü virüs bütünlüğü bozulmuş deriden direkt olarak vücuda girip hastalığa neden olabilmektedir. Bunların dışında alınabilecek bazı ilave önlemler şunlardır:

Seansa başlamadan önce antimikrobiyal bir ajan ile (klorheksidin veya batikon) hastaların ağız çalkalatılmasıdır (15)

Fotoğraf kayıtları ayrı bir ünite alınmalı, ağız içi aynalar boğaza yakın yerleştirilmemelidir. Çünkü tahriş, bulantı ya da kusma damlacık yayılımına neden olabilir (16).

Öksürük, öğürme ve tükürük sekresyonuna neden olan periapikal röntgenler yerine panoramik ya da bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme tercih edilmelidir (3).

Ölçü almadan önce hasta öğürme ve bulantı konusunda bilgilendirilmelidir. Hastanın burundan nefes alıp vermesi istenmelidir. Alınan ölçüye alçı dökülmeden önce 1000mg/L 'lık klorin içerikli dezenfektanın içinde 15-30 dk arasında bekletilmelidir (17). Eğer mümkünse geleneksel yöntemler yerine dijital ağız içi tarayıcılar tercih edilmelidir. Ancak cihazın tarama başlığı her hastadan sonra % 75'lik alkol ile dezenfekte edilmelidir.

Hastanın ilk randevusunda ön muayene yapıp kayıtlar alındıktan sonra tedavi seçeneklerini konuşmak için yeni bir randevu oluşturulmalıdır. Bu yaklaşım hastanın klinikte geçirdiği süreyi azaltmak ve çapraz enfeksiyon ihtimalini düşürmek içindir.

Seanslarda aerator yerine mikro motor kullanımı tercih edilerek aerosol salınımı kısıtlanabilir.

Tek tek paketlenmiş ark tellerinin kullanımı tercih edilmelidir. Telde uyumlama ya da büküm gereken durumlarda tel %75'lik alkol ile dezenfekte edildikten sonra ağıza yerleştirilmiştir.

Hareketli aygıtlar direkt olarak oral mukoza ve tükürük ile temas ettiklerinden virüs geçişinde potansiyel risk teşkil etmektedirler. Apareyler %75'lik alkol ya da 1000 mg/L' lik klorin içerikli solüsyonlar ile dezenfekte edilmelidir. Hastalardan hareketli apareylerini açık yüzeylere temas ettirmemeleri ve kutuda saklamaları istenmelidir.

Hasta aralarında klinik iyice havalandırılmalıdır. Yarım saatlik havalandırmalar ile mikrobiyal koloninin %77.3-%79.3 arasında değiştiği gözlenmiştir. Havalandırma süresi 75 dk olduğunda ise bu oran %96.4-%99.5 'e kadar çıkmıştır (18).

4. Ortodontik Acil Durumların Sınıflandırılması

Pandemi süresince tedavilerin sınıflandırılması ile hasta yoğunluğu azaltılarak virüsün yayılım hızını düşürebilmek mümkündür. Ortodontik acil durumlar kullanılan aygıtların türüne göre hareketli ya da sabit olarak sınıflandırılabilir. Hareketli aygıtlar kendi içinde fonksiyonel apareyler, hizalayıcılar ve retainer'lar olarak sınıflandırılabilir. Tüm acil durumlar için öncelikle hastadan fotoğraf ya da video istenmelidir (19–21).

Eğer hasta fonksiyonel apareyini kırdı ve takıp çıkartmada zorluk yaşıyorsa aparey kullanımı bir süreliğine askıya alınabilir. Ancak böyle bir durumda hastanın büyüme gelişim evresi göz önünde bulundurulmalıdır. Hizalayıcılar ya da retainer'lar sıklıkla hastalar tarafından kırılabilir ya da kaybedilebilir. Bu durumda hastanın bir önceki hizalayıcıyı kullanmaya devam etmesi istenebilir. Eğer hastanın plağında bir sorun yoksa ve sonraki plakları da yanında ise; hasta IPR (interproksimal reduction) aşamasına kadar plaklarını kullanmaya devam edebilir. Ancak hastanın hareketli retainer'ı kırdı ya da kayboldu ise ve sabit retainer yapılmadıysa relaps riski yüksek hastalarda acil müdahale gerekebilmektedir.

Sabit ortodontik aygıtlarda en sık rastlanan durum braket kopmasıdır. Eğer braket koptu ancak; ark teline bağlıysa braket mevcut durumda kalabilir ancak braket ark telinden ayrıldı ya da ayrılmak üzereyse hastadan braketin bir cımbız yardımıyla uzaklaştırılması istenmelidir. Eğer ligatür teli hastanın yanağına batıyor ve ağrıya neden oluyorsa hastadan bir kurşun kalemin arkasındaki silgi ile teli itirmesi istenmelidir (22). Bu yöntemle şikayet giderilmez ise ilgili bölgeye ortodontik mum yerleştirilebilir. Sabit aygıtlarla sık yaşanan bir diğer problem ise tedavinin özellikle başlarında gözlenen ve yumuşak dokuda ağrılı ülserasyonlara neden olan ark telinin arka ucunun yanağı batması durumudur. Eğer yuvarlak ark teli tüpten çıktıysa hasta bir cımbız yardımıyla teli tekrar molar tüpe

yerleştirilebilir. Hastanın bunu başaramadığı durumlarda ince tel 100° C' lik suda 30 dk boyunca steril edilen tırnak makasıyla kesilebilir (22,23). Daha kalın ark tellerini kesmek için ticari olarak piyasada bulunan ve tel kesmede kullanılan aletler kullanılabilir. Ancak yine kullanılmadan önce ev koşullarında kaynar suyla steril edilmelidir. Ayrıca sabit aygıtlar ile oluşabilecek acil durumları azaltabilmek adına bu dönemde hastadan intermaksiller elastik kullanımını bir süreliğine askıya alması istenebilir.

Hasta sabit ortodontik aygıtın bulunduğu yerde ağrı, kızarıklık ve şişlik hissediyorsa hastadan ilgili bölgeden bir fotoğraf çekip göndermesi istenmelidir. Bulgular periodontal apse şüphesi uyandırıyorsa etkeni (örneğin; molar bantın diş etine gömülmesi) ortadan kaldırmak için hastaya randevu verilmelidir. Daha sonra hastaya antibiyotik ve ağrı kesiciler reçete edilebilir.

Önceden aktive edilmiş pendulum, forsus, distal jet ya da transpalatal ark yakın takip gerektirmektedir. Bu yüzden hastalardan üç haftada bir fotoğraf istenmelidir. İstenmeyen bir durumla karşılaşıldığında hastadan kliniği ziyaret etmesi istenebilir.

Tüm bu süreçte aklımızda tutmamız gereken temel mantık; acil durumları iyileştirmek yerine acil duruma yol açabilecek etkenleri ortadan kaldırmak olmalıdır. Ayrıca hastalardan ne oldu ve ne zaman oldu sorularına ait yanıtları dikkatli şekilde not etmeleri istenmelidir.

5. Pandemi Sürecinde Hastalar ve Ortodontistler

Brezilya' da gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların pandemi sürecinde randevularına devam etmek istedikleri gözlemlendi. Çalışmanın sonuçları şaşırtıcıydı çünkü ortodontik tedavi sürelerinin uzaması ihtimali hastalarda COVID-19' un kendisinden fazla kaygıya neden oluyordu (24). Suriye' de gerçekleştirilen bir başka çalışmada da; hastaların karantina ve kapatmalar süresince yaşanan randevu iptalleri nedeniyle tedavilerinin uzayacağı kaygısını taşıdıklarını ortaya koymuştur (25).

Çin'in Wuhan eyaletinde ortodonti servislerinde hemşire, ortodontist ve ortodonti asistanlarından oluşan yaklaşık üç bin kişilik katılımcıyla gerçekleştirilen bir anket çalışmasında, katılımcıların %80' ni COVID-19 ile ilgili yeterli bilgi birikime sahip olduklarını beyan etmişlerdir ancak; ortodontistlerin çoğu virüs ile ilgili yöneltilen soruların yarısından fazlasına yanlış cevap vermişlerdir. Çalışmadaki ilginç sonuçlardan biri ise ortodontistlerin üçte ikisinin pandemi sürecinde hasta bakmakta istekli olduklarını bildirmeleridir (26).

İtalya' da gerçekleştirilen bir araştırmaya diş hekimleri ve ortodontistler katılmıştır (27). Diş hekimleri rutin diş hekimliği uygulamalarının kendileri ve aileleri için riskli olduğu görüşünü bildirmişlerdir. Ancak aynı katılımcılar

rutin ortodonti seanslarının genel diş hekimliği uygulamalarına göre daha düşük riskli olduğunu düşünmekteydiler. Ortodontistlerin çoğunluğu (%67.6) haftalık çalışma saatlerini arttırmak isterken, bu düşüncenin diş hekimlerinde kaygı düzeyini arttırdığı gözlenmiştir. Brezilya’ da yapılan bir başka çalışmada ise pandeminin finansal etkilerinin ortodontistlerde hastaların tedavi süreçlerine göre daha fazla kaygıya neden olduğu bildirilmiştir (28).

6. Sonuç

Tıbbi acil durumların aksine, ortodontik acil durumlar çoğunlukla hızlı müdahale gerektirmemektedir. Gelişen çevrimiçi iletişim sistemleri sayesinde küçük problemleri uzaktan yönetmek ya da çözmek mümkündür. Ancak bazı vakalarda ağrı ya da rahatsızlık varlığı acil müdahale gerektirebilir. Ortodontistlerin acil müdahale için gelen hastalara temel yaklaşımı hastanın ağrısını ya da rahatsızlığını gidermek şeklinde olmalıdır. Ancak uygulama öncesinde hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve işlem süresince dünya sağlık örgütü tarafından belirtilen kurullara mutlak surette uyulmalıdır.

Ortodonti klinik çalışanları hem kendilerinin hem de hastaların sağlığını korumak adına enfeksiyon kontrol protokolünde yapılan güncellemelerden haberdar olmalı, hasta sayıları azaltılarak, aerosol dağılımının azaltılması ya da sınırlandırılması sağlanarak güvenli bir çalışma ortamı oluşturulmalıdır.

REFERANSLAR

1. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc* 2020; 83:217-220
2. Guo Y, Jing Y, Wang Y, To A, Du S, Wang L, et al. Control of SARS-CoV-2 transmission in orthodontic practice. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2020; 158:321-9.
3. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res* 2020; 99:481-7.
4. Yang Y, Zhou Y, Liu X, Tan J. Health services provision of 48 public tertiary dental hospitals during the COVID-19 epidemic in China. *Clin Oral Investig* 2020;24:1861-4.
5. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-1.
6. An N, Yue L, Zhao B. [Droplets and aerosols in dental clinics and prevention and control measures of infection]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2020;55:223-228.
7. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000062.
8. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-23.
9. Mote N, Dhanjani V, Toshniwal N., Pallan K, Rathod R. COVID-19 and Progressive Orthodontics. *J Indian Orthod Soc* 2020; 54:347-51.
10. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect* 2020;80:14-7.
11. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect* 2020;9:582-585.
12. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8.
13. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020;12:9.
14. García-Camba P, Marcianes M, Varela Morales M. Changes in orthodontics during the COVID-19 pandemic that have come to stay. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2020;158:1-3.

15. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology* 2006;212 Suppl 1(Suppl 1):119-23.
16. Vandenberghe B, Jacobs R, Bosmans H. Modern dental imaging: a review of the current technology and clinical applications in dental practice. *Eur Radiol* 2010;20:2637-55.
17. Hiraguchi H, Nakagawa H, Uchida H, Tanabe N. Effect of rinsing alginate impressions using acidic electrolyzed water on dimensional change and deformation of stone models. *Dent Mater J* 2003;22:494-506.
18. Fu Shaw L, Chen IH, Chen CS, Wu HH, Lai LS, Chen YY, Wang F. Factors influencing microbial colonies in the air of operating rooms. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):4
19. Saccomanno S, Quinzi V, Sarhan S, Laganà D, Marzo G. Perspectives of tele-orthodontics in the COVID-19 emergency and as a future tool in daily practice. *Eur J Paediatr Dent* 2020;21:157-62.
20. Turkistani KA. Precautions and recommendations for orthodontic settings during the COVID-19 outbreak: A review. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2020;158:175-81.
21. Bianco A, Dalessandri D, Oliva B, Tonni I, Isola G, Visconti L, et al. COVID-19 and Orthodontics: An Approach for Monitoring Patients at Home. *Open Dent J* 2021;15:87-96.
22. Caprioglio A, Pizzetti GB, Zecca PA, Fastuca R, Maino G, Nanda R. Management of orthodontic emergencies during 2019-NCOV. *Prog Orthod.* 2020 Apr 7;21(1):10.
23. Heaton R. Sterilization of surgical instruments. *Community eye Heal* 1998;11:14-5.
24. Peloso RM, Pini NIP, Sundfeld Neto D, Mori AA, Oliveira RCG, Valarelli FP, Freitas KMS. How does the quarantine resulting from COVID-19 impact dental appointments and patient anxiety levels? *Braz Oral Res* 2020 29;34:84.
25. Bustati N, Rajeh N. The impact of COVID-19 pandemic on patients receiving orthodontic treatment: An online questionnaire cross-sectional study. *J World Fed Orthod* 2020;9:159-63.
26. Hua F, Qin D, Yan J, Zhao T, He H. COVID-19 Related Experience, Knowledge, Attitude, and Behaviors Among 2,669 Orthodontists, Orthodontic Residents, and Nurses in China: A Cross-Sectional Survey. *Front Med* 2020;7:481.
27. Martina S, Amato A, Rongo R, Caggiano M, Amato M. The perception of COVID-19 among Italian dentists: An orthodontic point of view. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1-10.
28. Cotrin P, Peloso RM, Pini NIP, Oliveira RC, de Oliveira RCG, Valarelli FP, et al. Urgencies and emergencies in orthodontics during the coronavirus disease 2019 pandemic: Brazilian orthodontists' experience. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2020;158:661-7.

Bölüm 50

ROTATOR MANŞET YIRTIKLARININ TEDAVİSİ

Bülent KARSLIOĞLU¹

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği bukars@gmail.com Orcid İd: 0000-0001-6127-9672

Giriş

Omuz eklemi vücudumuzun en geniş eklem hareket açıklığına sahip olan eklemi olmasından dolayı travmalara çok açıktır. Direkt travmalar olduğu gibi, travmalardan korunma mekanizmalarında da yaralanabilmektedir. Omuz eklemi modern hayatta çalışma ve sportif faaliyetlerde çok sık kullanıldığından dolayı önemli rol üstlenir.

Omuz ağrısı kasiskeletsistemi ağrıları içinde üçüncü sırada görülmektedir. Yetişkinlerde omuz ağrısı %21-%27 oranlarında görülmektedir (Lin et al., 2008). Omuz ağrısı sıklığı ileri yaşlarda artmaktadır. Rotator manşet kasları ile ilgili problemlerden dolayı ortaya çıkan ağrılar en sık omuz ağrısı nedenleri arasındadır. Omuzda ağrıya yol açan sebepler omuzun mekanik hareketlerini kısıtlayan nedenler olabileceği gibi, omuz dışından omuza yansıyan ağrılarda olabilir. Bu sebepten dolayı bu iki ağrının birbirlerinden klinik ve radyolojik bulgularla ayrılması gerekmektedir.

Rotator manşet supraspinatus, infraspinatus, subskapularis ve teres minör kaslarının oluşturduğu ve primer görevi humerus başının omuz eklemi içinde durmasını sağlamak olan kas grubudur. Rotator manşet hastalıkları sıkışma sendromu, tam olmayan yırtıklar, tam kat yırtıklar veya ileri dönemde manşet tırtığı artropatisi olarak karşımıza çıkabilir. Omuzun geniş eklem açıklığının devam edebilmesi için omuza gelen yükler dengeli olarak dağıtılmalıdır. Rotator manşet yırtıklarında kuvvet dağıtımıyla ilgili olan bu denge bozulur.

Patoloji

Omuz eklemine hareketleri glenohumeral eklem veya skapulotorasik eklemden olabilmektedir. Kolun elevasyon hareketleri bu iki eklem hareketlerinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Her 3 derecelik hareketin 2 derecesi glenohumeral eklemden olurken sadece 1 derecesi skapulotorasik eklem katılımıyla olmaktadır. Fakat skapulanın bu katkısı glenohumeral eklemle omuz 60° fleksiyon ve 30° abduksiyon yaptığında ortaya çıkmaktadır (Deshmukh et al., 2004; Saridakis & Jones, 2010). Omuz ekleminde hareketin çoğunluğunun glenohumeral eklemde olması yaralanma riskini de arttırmaktadır.

Rotator manşet ekstrensek veya intrinsek sebepler nedeniyle zarar görebilir. Neer tarafından ortaya konulan ve subakromial sıkışma sendromu olarak adlandırılan ekstrensek mekanik sıkışma teorisinde sorun akromioklavikular arktadır ve subakromial bölgenin nispeten dar hacminde Rotator manşet kasları ve özellikle supraspinatus kası sıkışmaktadır. Rotator manşet yırtıklarının %95 i bu mekanizma ile ortaya çıkmaktadır (Banas et al., 1995; Wuelker et al., 1994).

Akromion şeklindeki değişikliklerin subakromial eklem mesafesinde daralmaya yol açarak sıkışma sendromu bulgularını ortaya çıkardığı bi-

linmektedir. Yapılan çalışmalarda Tip 1(düz, tip 2(eğri) ve tip 3(çengel) şeklinde akromion şekli olduğu ortaya konularak bunların sıkışma mekanizmasına katkıları araştırılmıştır(D. S. Morrison, 1987). Akromionun şekli dışında korakoakromial arkin yapısının da supraspinatus kası ve bursal yüzeyler üzerinde baskıya yol açabileceği bulunmuştur. Rotator manşet yırtığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda korakoakromial bağın lateral ve medial bantlarının kısa ve histolojik yapısının da bozuk olması bu tanıyı desteklemektedir(Fremerey et al., 2000).

Rotator manşet yırtıklarında suçlanan diğer nedenler intrinsek nedenlerdir. Rotator manşet kaslarının damarsal beslenme bozuklukları ve tendinöz bileşkesindeki dejenerasyonlar yaşlanmayla beraber bu kaslardaki dejenerasyonu arttırmaktadır. Yaşlanmaya bağlı olarak rotator manşetin tuberkulum majus yapışma yerinde fibrokartilaj yapıda azalmaya bağlı olarak daha rijit bir tendon geliştiği, hücresel kayba bağlı olarak tendonda parçalanmalarının olduğu ve kemiğe yapışma yerindeki Sharpey liflerinde ayrışma olduğu görülmüştür(Burkhart, 2001).

Rotator manşet damarsal beslenmesinin bozukluğu yırtık oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Codman'ın yaptığı bir çalışmada supraspinatus kasının humerus yapışma yerinin yaklaşık 1 cm proksimalinde ve anteriöründe damarsal beslenmenin daha az olduğu “hipovasküler” bir alan olduğunu bulmuştur(Ernest A. Codman & Akerson, 1931). Beslenme bozukluğu dışında diğer suçlanan intrinsek neden primer dejeneratif tendinopatidir. Özellikle tendonun eklem yüzeyinde dejeneratif yırtıkların oluşmasına sebep olan bu bulgu başlangıç yırtıklarının dejeneratif olduğu ve bu yırtıklar üzerine ekstresek nedenlerin ikincil sorunlara yol açtığını ortaya koymuştur(Uchiyama et al., 2010).

Biceps uzun başına yakın olan supraspinatus tendonu kısmına yük mekanik olarak daha fazla bindiği için yırtıklar en çok bu bölgede görülmektedir. Bu bölgeden başlayan yırtıklar tendonun sağlam kısımlarına yük binmesine yol açar. Yırtık uçlarında ortaya çıkan gerginlik dolaşımı bozarak yırtık oluşumuna destek sağlar. Eklem sıvısında bulunan litik enzimlerde iyileşmeyi ortaya çıkaracak olan hematoma oluşmasını engelleyerek yırtık sürecine katkı sağlar. Supraspinatusdaki yırtık humerus başının yukarı çıkmasına yol açar. Böylelikle Biceps uzun başına binen kuvvetler artar. Yırtık uzayarak subskapularis tendonuna doğru ilerler. Humerus başı yukarıya doğru kaymaya devam ederek korakoakromiyal arkin altında manşeti sıkıştırır(Wuelker et al., 1994). Olayın kronik hal alması neticesinde humerus eklem kıkırığında dejenerasyon ortaya çıkarak hastalık son evresi olan rotator manşet artropatisine evrilir.

Sınıflandırma

Her patolojide olduğu gibi hastalığın sınıflandırılmasının yapılması tercih edilecek tedavi seçeneklerinin seçilmesi ve tedavinin sonuçlarının

takibi açısından önemlidir. Yırtığın oluş şekli, oluş zamanı, yırtık olan kaslar, yırtığın büyüklüğü ve topografisine göre sınıflandırmalar yapılmıştır.

6 haftadan kısa süre içinde oluşan yırtıklar akut, 6 hafta-6 ay arası oluşan yırtıklar subakut, 6 ay-1 yıl arası yırtıklar kronik ve 1 yıldan daha uzun sürede meydana gelen yırtıklara eski yırtıklar denilmektedir. Yırtığın derecesine göre yırtıklar kısmi veya tam kat yırtıklar olarak ayrılmaktadır. Kısmi yırtıklarda 3 mm'den daha az ve derin yırtıklar grade 1, 6 mm'den daha az yırtıklar grade 2, tendon kalınlığının yarısından daha fazlasını tutan yırtıklar grade 3 yırtık olarak adlandırılmaktadır(Mustafa & Arazı, 2003; Tauber, 2016). Yırtığın şekli hilal, L, ters L, dörtgen veya masif olabilir.

Tedaviyi yönlendirecek en önemli sınıflandırma şekli etiyojisine göre sınıflandırmadır. Neer rotator manşet yırtıklarının %95 inin subakromial sıkışma sendromu nedeniyle oluştuğunu ve çoğunlukla 40 yaş üzerinde görüldüğünü bildirmiştir(Neer CS 2nd, 1990). 40 yaş altında görülen rotator manşet yırtıkları travmatik yırtıklardır. Travmatik yırtıklar tekrarlayıcı travmalar, tek yaralanmalar veya ciddi zorlamalar nedeniyle oluşabilir. Diğer bir yırtık etiyojisi rotator aralık yırtıklarıdır. Çok yönlü omuz instabilite veya omuz çıkıkları sonrasında ortaya çıkabilen bu yırtıklar %5 den daha az oranda görülmektedir. 40 yaş üzeri hastalarda akut glenohumeral çıkıklar sonrası gelişen yırtıklar nadir görülen etiyojik diğer nedenler arasındadır.

Tanı

Fizik Muayene

Omuzla ilgili patolojilerin değerlendirilmesinde sistematik çalışma yapılmalıdır. İyi bir anamnez sonrası yapılan fizik muayene ve fizik muayene bulgularının ışığında değerlendirilmek üzere istenecek radyolojik tetkikler sorunu ortaya koyma konusunda hekime oldukça yararlı olacaktır.

Ağrı, güçsüzlük ve hareket kaybı hastaların hastaneye başvurmada en önemli nedenlerdir. Hasta yaşı, travma öyküsü, mesleği, ağrının yeri ve karakteri, baş üstü hareketlerle artıp artmadığı, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlara verdiği cevap kayıt altına alınmalıdır. Rotator manşet hastalıklarında ağrı omuzun anterolateral bölgesinde hissedilmektedir. Masif yırtıklarda deltoid kası insersiyosunda da ağrı hissedilebilir. Dirseğe doğru yayılan ağrılarda biceps tendonuyla ilgili sorunlar akla gelmelidir. Eklem dışından yansıyan ağrılarda hasta tarafından sanki omuz ağrısıymış gibi hissedilebilir. Bu ağrıların nednei servikal veya torakal bölge olabilir. Tam kat yırtıklarda ve kalınlaşmış subakromiyal bursa varlığında hastalar krepitasyondan şikâyet edebilirler.

Hastaların hareket açıklıkları her yöne aktif ve pasif olarak değerlendirilmelidir. Abduksiyon ve fleksiyon açıklıkları kişisel olarak çok farklılık göstermemekle beraber iç ve dış rotasyon hareket açıklıkları kişiler arasın-

da farklılık gösterebilir. Bu ayrımı yapabilmek için patolojinin olduğu taraf ile hastanın sağlam tarafının mukayesesinin yapılması önemlidir.

Omuz eklemine hareket açıklığının 1/3 ünü oluşturan skapulotorasik eklem sabitlenerek sadece glenohumeral eklem hareket etmesine izin verilmelidir. Başparmak skapula kenarını, işaret parmağın akromionu tespit ederken diğer üç parmakla Klavikula kavranarak skapular hareket kısıtlanır. Rotator manşet hastalıklarında ağırlı ark denilen 70-120° abduksiyonda hastalar ağrı hissedebilirler(Harrison & Flatow, 2011).

Hastanın skapulası sabitlenirken diğer el ile pasif olarak hastanın omuzunun fleksiyona alınması sonrası hastanın ağrısının oluşması subakromial sıkışmanın olduğunu düşündürür. Ağrının hastaya lokal anestezi uygulanması sonrası aynı hareketle tekrarlanmıyor olması ağrının rotator manşet sıkışmasına sekonder olarak ortaya çıktığını düşündürür. Hawkins sıkışma provakasyon testi subakromial sıkışmayı değerlendiren diğer bir testti. Hastanın omuz ve dirseği 90° fleksiyondayken doktorun hastanın kolunu iç rotasyona getirmesiyle ağrının oluşması bu testin pozitif olduğu anlamına gelmektedir.

Rotator manşetin en sık yaralanan kası supraspinatus ile ilgili özel testler mevcuttur. Hastanın kolunun hekim tarafından pasif olarak mümkün olduğunca abduksiyona alınması sonrasında hastaya aktif olarak kolunu indirmesi istendiğinde 100° abduksiyondan sonra hastanın kolunu tutamayarak kolun aşağıya düşmesi “drop arm” testinin pozitif olduğunu düşündürür. Dirsek tam ekstansiyonda omuz 90° abduksiyondayken kollar 30° koronal planda anteriora alınarak kola iç rotasyon yaptırılınca ağrının olması supraspinatus patolojilerini düşündürür(Jobe testi)(Akman & Kucukkaya, 2003).

İnfraspinatus ve teres minör kaslarının bütünlüğü dış rotasyonun varlığının değerlendirilmesiyle ölçülmektedir. Kollar gövdenin yanında 90° fleksiyondayken hekimin kolları dış rotasyona zorlaması esnasında ağrı oluşması bu iki kasın yetersizliğini gösterir. Subskapularis tendonu değerlendirilirken hastadan elinin sırtını beline koyması istenir. Elini belinden geriye doğru uzaklaştırırken uygulanan kuvvete direnç göstermesi kasın sağlam olduğunu düşündürür (lift off testi).

Biceps lezyonları ile ilgili ağrılar omuzun anteriorunda hissedilir. Omuz 90 derece fleksiyon, dirsek tam ekstansiyon ve supinasyondayken kola aşağı yönde uygulanan kuvvete direnç esnasında omuz anteriorunda ağrı olması biceps uzun başı lezyonlarını gösterir.

Radyolojik Değerlendirme

Rotator manşet yaralanmaları hakkında kısıtlı bilgi verse de omuz ön-arka ve yan grafipleri ayırıcı tanıların ortaya konulmasında yardımcı olur. 20 derece iç rotasyonda çekilen ap grafide akromioklavikular eklem değerlendirilebilir. Subakromial skleroz ve kemik çıkıntıları, akromioklavikular alanın humerus başının superiora deplasmanı neticesinde daralması, akromioklavikuler

eklemde artroz subakromial sıkışma sendromunun radyolojik göstergeleri olabilir.

Daha çok MR a ulaşımın zor olduğu yerlerde kullanılan ultrasonografinin (USG) yapan daha radyoloğa bağımlı olmak gibi dezavantajı mevcuttur. Yapılan bir çalışmada USG nin özgüllüğü %100, duyarlılık %85, pozitif doğruluk %100 olarak bulunmuştur(Demirhan et al., 2003).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rotator manşet patolojilerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyolojik tetkiktir. Tam kat manşet yırtıklarının değerlendirilmesinde %95 özgüllük ve %100 duyarlılığa sahip olmasından dolayı tercih edilmektedir. Kısmi yırtıkların tanısının konulmasında değerlendiriciye daha fazla bağlı olması bu tetkikin dezavantajıdır(Iannotti et al., 1991). Rotator manşet patolojilerinde ilk görülen radyolojik bulgu supraspinatus kasında tendinosizdir. MRG de enflamasyona bağlı bulgular ilk görülen değişikliklerdir. MRG ile tam veya kısmi yırtıklar hakkında karar verilemeyen hastalarda MR artrografi kullanılarak tanı netleştirilir. Artrografi invaziv bir yöntemdir ve eklem içine verilen kontrast madde eklem dışına kaçarsa tam kat yırtık olduğu düşünülür.

Tedavi

Rotator manşet yırtıkları hastaların sosyal yaşamını engellemesi, özellikle gece uyku kalitesini bozacak şekilde ağrı yapması ve iş gücü kaybına neden olmasından dolayı mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi yöntemiyle ilgili karar hastanın fizik muayene ve radyolojik değerlendirme sonucu, hastanın beklentileri, genel sağlık durumu, mesleği göz önüne alınarak verilmelidir.

Konservatif Tedavi

İstirahat, analjezikler, NSAİİ, subakromial bursaya steroid enjeksiyonu, elektroterapi, sıcak-soğuk uygulamalar, TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) uygulamaları seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Kronik, travmatik, kas atrofisi fazla olan, ciddi sigara kullanıcısı olan, genel durumu kötü ve cerrahi sonrası rehabilitasyona uyum göstermeyeceği düşünülen hastalarda cerrahi dışı tedaviler uygulanmalıdır. Genç, aktif yaşam süren ve mesleki kaygıları olan hastalarda cerrahi konservatif tedavi sonrası cerrahi tedavi ön planda tutulmalıdır. 6 aylık konservatif tedaviye rağmen semptomları hala devam eden hastalarda cerrahi tedavi endikedir(David S. Morrison et al., 1997).

Steroid tedavisi subakromial sıkışma sendromunun hem tanısı hem de tedavisi amaçlı olarak yapılabilir. Eklem içine ya da bursa, tendon kılıfı veya tendon-kemik bileşkesine uygulanacak olan uzun etkili depo glukokortikoidler hastalarda ağrıyı azaltıp egzersize tahammülü artırır. Uzun etkili fakat çözünürlüğü az bir steroid olan triamcinolone hexasetonide güncel literatürde en uygun steroid olarak belirtilmektedir(Roddy et al., 2021). Steroid enjeksiyonu yaparken aynı bölgeye bir sene içinde enjeksiyonlar arasında en az 2-6 hafta olacak şekilde üçten fazla enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Cerrahi Tedavi

Rotator manşet yaralanmalarında cerrahi yapılması fikri ilk olarak 1911 yılında Codman tarafından ortaya atılmış olup, ilk cerrahi de yine Codman tarafından yapılmıştır (E. Amory Codman, 1911). O zamandan günümüz modern cerrahi tekniklerine kadar birçok yöntem denenmiştir. Günümüzde subakromial dekompresyon ve rotator manşet tamiri için en çok tercih edilen yöntem artroskopik subakromial dekompresyon ve birden fazla ankor kullanılarak yapılan artroskopik rotator manşet tamir ameliyatlarıdır.

Günümüzde artık rutin bir cerrahi işlem olarak uygulanan omuz artroskopisi ilk olarak 1930 yılında Burman tarafından uygulanmıştır (Burman, 1931). Açık ve artroskopik tamirin beraber yapıldığı uygulamalardan günümüzde artık tam artroskopik tamir uygulamalarına geçilmiştir. Özellikle son 20 yılda kamera ve fiber optik konusundaki buluşlar artroskopik cerrahilerin sayılarının artmasına yol açmıştır.

Omuz artroskopisinin anestezi uygulamalarında interskalen blok anestezi veya eklem içi kanamanın aza olarak cerrahin görüşünü arttırılması amacıyla hipotansif genel anestezi tercih edilebilir. Verilecek karar hastanın genel durumu ve beraberinde cerrah ve anesteziistin vereceği ortak kararla alınmalıdır. İnterskalen rejyonel anesteziler ameliyat sonrası ağrı kontrolüne imkân vermesi, hipotansif anesteziler kanamanın azaltılarak eklem iç görüşün arttırılabilir olması gibi avantajları mevcuttur.

Akromion alt ucunun mikro travmalar yaparak ve subakromial eklem hacmini azaltarak rotator manşet yaralanmalarına neden olduğu bilinmektedir. Akromioplastinin amacı akromion alt yüzeyinde düzgün bir yüzey oluşturarak supraspinatus çıkış hacmini arttırıp sıkışmayı ortadan kaldırmaktır. Akromionektomi yerine subakromial bursanın debridmanı, korakoakromial bağın akromial parçasının kesilmesi ve akromioklavikuler eklemdaki osteofitlerin temizlendiği anterior akromioplasti tercih edilmektedir (Neer 2nd & Marberry, 1981).

Kısmi rotator manşet yırtıklarının tedavisi üzerinde tam olarak karara varılamamıştır. Genellikle supraspinatus tendonunun tuberküle yapışma yerinde saçaklanma ile kendini gösterir. Bazı yazarlar yırtığın debridmanı ile birlikte subakromial dekompresyonun yeterli olacağını söylerken yırtığın tam kat yırtık haline getirilip sonrasında tendonun kemik yapışma yerine dikilmesi veya uç uca tamirini öneren yazarlar da vardır (Budoff et al., 1998).

Tam kat rotator manşet yırtıklarının tedavisinde açık, artroskopik veya kombine cerrahiler kullanılabilir. Yırtıkların görüldüğü rotator manşet kısmına günlük hafif hareketlerle 200 Newton civarında kuvvetler yansımakta olup yapılacak cerrahinin bu kuvvetleri karşılayacak kadar sağlam olması gerekmektedir (Sward et al., 1992). Cerrahi esnasında subakromiyal bursa temizlendikten sonra hemen altındaki supraspinatus kasının devamlılığı kontrol edilir. Kolu ekstansiyon ve iç rotasyona getirerek teres minör ve infras-

pinatus, fleksiyon ve dış rotasyona getirilerek de subskapularis kasları daha iyi değerlendirilebilir. Yırtık uçlarında yapılacak olan 1-2 mm debridmandan sonra rotator manşet gergin tamiri engellemek için korakoide yapışma yerinden mobilize edilir(Bölükbaşı & Kanatlı, 2003) ve ankorlar ile tamire geçilir.

Ankorlar bir vida gibi tendonun yapışma yerine kemik içine uygulanır ve ankora bağlı olan dikiş materyali tendondan geçirilip tendon üzerine düğüm atılarak kilitlenir(Atalar & Demirhan, 2003). Ankorla yapılan tamirlerde önemli bir cerrahi yöntem tendonun kemiğe temas alanının arttırılmasıdır. Bu amaçla çift sıra ankor kullanılması ve artroskopik Mason-Allen dikişlerinin kullanılması gibi yöntemler uygulanmaktadır(Scheibel & Habermeyer, 2003). Mason-Allen dikiş yönteminde çift dikişli ankor kullanılarak dikişlerden biri matress diğeri basit yöntem ile uygulanarak konur. Birbirine dik olarak uygulanmış olan bu iki dikiş temas yüzeyini arttırarak mekanik dayanıklılığı arttırır. İdeal bir ankor kemiğe sağlam tutunmalı ve kemik-tendon iyileşmesi süresince aynı mekanik dayanıklılığı devam ettirmelidir.

Tamir edilemeyecek kadar masif rotator manşet yırtıklarının tedavisinde debridman ve akromioplastinin ağrısız ve hareketli bir eklem elde etmek için yeterli olduğu bildirilmektedir(Barber et al., 1993). Bu hastalarda sentetik interpozisyonu greftleri kullanılarak da başarılı sonuçlar alınabilir.

Rotator manşet cerrahilerinden sonra tamir edilen yırtığın büyüklüğüne bağlı olarak koruma, güçlendirme ve fonksiyonel fazlarda oluşan rehabilitasyon uygulanmalıdır. Rehabilitasyonun süresi yırtığın büyüklüğüne bağlı olarak 26 haftaya kadar uzayabilir. Bu dönemde ilk haftalarda tamir dokusunun korunması ve pasif eklem hareket açıklığının kazanılması amaçlanırken sonrasında eklemi güçlendirerek dinamik fonksiyonel stabilite kazanılması amaçlanmaktadır.

Sonuç

Vücudumuzun en geniş eklem hareket açıklığına sahip olan omuz ekleminin patolojileri yaşam kalitesini etkilemektedir. Dejeneratif veya omuz travmalarına bağlı olarak oluşabilecek rotator manşet yaralanmaları omuz ağrılarının en önemli sebeplerindendir.

Rotator manşet yaralanmaları basit bir aşırı kullanma tendinopatisinden, sıkışma sendromu, parsiyel yırtık, tam kat yırtık veya yırtığa bağlı olarak ortaya çıkabilecek rotator manşet artropatisine kadar uzanan bir spekturumda karşımıza çıkabilir. Hastaların beklentileri, mesleği, medikal durumu, fizik muayene ve radyolojik bulgulara göre verilecek konservatif veya cerrahi tedavi kararı ile hastanın ağrılarının azaltılması ve eklem hareket açıklığının arttırılması amaçlanmaktadır.

Özenli yapılan bir cerrahi ve sonrasında iyi bir rehabilitasyon programı ile hastaların ağrıları azaltılmakta ve sosyal yaşama tekrar geri dönmeleri sağlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Akman, S., & Kucukkaya, M. (2003). Subacromial impingement syndrome: Pathogenesis, clinical features, and examination methods. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 37, 27–34.
- Atalar, A., & Demirhan, M. (2003). Methods for fixation of the rotator cuff. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 37, 83–86.
- Banas, M. P., Miller, R. J., & Totterman, S. (1995). Relationship between the lateral acromion angle and rotator cuff disease. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 4(6), 454–461.
- Barber, F. A., Cawley, P., & Prudich, J. F. (1993). Suture anchor failure strength—An in vivo study. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 9(6), 647–652.
- Bölükbaşı, S., & Kanatlı, U. (2003). Rotator manşet hastalıklarında tanı ve tedavi algoritması. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği (TOTBİD) Dergisi*, 2(1–2), 1–16.
- Budoff, J. E., Nirschl, R. P., & Guidi, E. J. (1998). Current concepts review—débridement of partial-thickness tears of the rotator cuff without acromioplasty. Long-term follow-up and review of the literature. *JBJS*, 80(5), 733–748.
- Burkhart, S. S. (2001). Arthroscopic treatment of massive rotator cuff tears. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 390, 107–118.
- Burman, M. S. (1931). Arthroscopy or the direct visualization of joints: An experimental cadaver study. *JBJS*, 13(4), 669–695.
- Codman, E. Amory. (1911). Complete rupture of the supraspinatus tendon; Operative treatment with report of two successful cases. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 164(20), 708–710.
- Codman, Ernest A., & Akerson, I. B. (1931). The pathology associated with rupture of the supraspinatus tendon. *Annals of Surgery*, 93(1), 348.
- Demirhan, M., Atalar, A. C., & Kilicoglu, O. (2003). Primary fixation strength of rotator cuff repair techniques: A comparative study. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 19(6), 572–576.
- Deshmukh, A. V., Perlmutter, G. S., Zilberfarb, J. L., & Wilson, D. R. (2004). Effect of subacromial decompression on laxity of the acromioclavicular joint: Biomechanical testing in a cadaveric model. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 13(3), 338–343.
- Fremerey, R., Bastian, L., & Siebert, W. E. (2000). The coracoacromial ligament: Anatomical and biomechanical properties with respect to age and rotator cuff disease. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 8(5), 309–313.
- Harrison, A. K., & Flatow, E. L. (2011). Subacromial impingement syndrome. *JAAOS—Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 19(11), 701–708.

- Iannotti, J. P., Zlatkin, M. B., Esterhai, J. L., Kressel, H. Y., Dalinka, M. K., & Spindler, K. P. (1991). Magnetic resonance imaging of the shoulder. Sensitivity, specificity, and predictive value. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 73(1), 17–29.
- Lin, J. C., Weintraub, N., & Aragaki, D. R. (2008). Nonsurgical treatment for rotator cuff injury in the elderly. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(9), 626–632.
- Morrison, D. S. (1987). The clinical significance of variations in acromial morphology. *Orthop Trans*, 11, 234.
- Morrison, David S., Frogameni, A. D., & Woodworth, P. (1997). Non-operative treatment of subacromial impingement syndrome. *JBJS*, 79(5), 732–737.
- Mustafa, Y. E. L., & Arazi, M. (2003). Classification of rotator cuff tears. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 37, 77–82.
- Neer 2nd, C. S., & Marberry, T. A. (1981). On the disadvantages of radical acromionectomy. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 63(3), 416–419.
- Neer CS 2nd. (1990). Cuff tears, biceps lesions, and impingement. In *Shoulder reconstruction* (pp. 63–70). W. B. Saunders.
- Roddy, E., Ogollah, R. O., Oppong, R., Zwierska, I., Datta, P., Hall, A., Hay, E., Jackson, S., Jowett, S., & Lewis, M. (2021). Optimising outcomes of exercise and corticosteroid injection in patients with subacromial pain (impingement) syndrome: A factorial randomised trial. *British Journal of Sports Medicine*, 55(5), 262–271.
- Saridakis, P., & Jones, G. (2010). Outcomes of single-row and double-row arthroscopic rotator cuff repair: A systematic review. *JBJS*, 92(3), 732–742.
- Scheibel, M. T., & Habermeyer, P. (2003). A modified Mason-Allen technique for rotator cuff repair using suture anchors. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 19(3), 330–333.
- Sward, L., Hughes, J. S., Amis, A., & Wallace, W. A. (1992). The strength of surgical repairs of the rotator cuff. A biomechanical study on cadavers. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 74(4), 585–588.
- Tauber, M. (2016). Rotator Cuff Tears. In *Arthroscopy* (pp. 551–561). Springer.
- Uchiyama, Y., Hamada, K., Khruengkarnchana, P., Handa, A., Nakajima, T., Shimpuku, E., & Fukuda, H. (2010). Surgical treatment of confirmed intratendinous rotator cuff tears: Retrospective analysis after an average of eight years of follow-up. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 19(6), 837–846.
- Wuelker, N., Plitz, W., & Roetman, B. (1994). Biomechanical data concerning the shoulder impingement syndrome. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 303, 242–249.

Bölüm 51

SAĞLIKTA SEKTÖRÜNDE MOBBİNG VE MALİYETLERİ

Mucize SARIHAN¹

¹ Mucize SARIHAN, Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Okan Üniversitesi mucize.sarihan@okan.edu.tr

Giriş

Ülkemizde hızla çoğalan gerek özel sektör gerekse kamu alanında hizmet veren sağlık kuruluşlarının üzerinde durması gereken en önemli konulardan biri sağlık hizmetleri alanında çalışan sağlık çalışanlarının daha huzurlu ve refah içinde çalışması, yönetimin çalışanlarına gereken değeri vermesi ve bunu onlara göstermesidir. Kısaca kendilerini güvende hissedecekleri bir iş ortamı sağlanmasıdır. Yenilikçi sağlık teknolojilerinin gelişmesi insan faktörünün de önemini artırmıştır. Teknolojik gelişmeler ve küreselleşme bireylerin yaşamına kolaylık getirmiştir. Bunun yanı sıra ağır koşullarda çalışan sağlık çalışanları da zaman zaman mobbing'e maruz kalmaktadır. Salgın nedeniyle biyolojik olarak sağlıkları tehlikeye giren sağlık çalışanlarının mesleklerinin özelliği nedeniyle oluşan olumsuz davranış ya da yaptırımlar yani mobbing olgusu ile karşılaştıklarında psikolojik sağlıklarına da zarar vermektedir. Sağlık kuruluşlarında mobbing olgusu, bir veya birkaç sağlık çalışanı tarafından kurban seçilen bir sağlık çalışanına sistemli bir biçimde uygulanan, hoş görülme ve etik olmayan davranışlardır. Mobbing olgusu, baskı ile beraber uygulanmaktadır. Bu tutum amir veya klinik sorumlusu tarafından yapıldığı gibi çalışanın başka bir çalışana, astlardan bir üstede olabilmektedir. Bilinçli bir şekilde kurbanı uygulanan bu baskı; kıskançlık, devamlı yapılan eleştiriler, küçük görme, küçük düşürme, beğenmemeklik, gruplaşma ile yalnız bırakma gibi durumlarla kendini göstermektedir. Kurbanın önemsiz bir kişi olduğu ve işe yaramadığı hissettirilmeye çalışılmaktadır.

Sanayileşme ve ileri sağlık teknolojilerinin hızla artması ve ivme kazanması ile bireylerin hizmet sektöründe ve üretim sektörlerinde çalışmaları, işyerlerinde hizmet veren bireylerin birbirleri üzerinde çeşitli nedenlerle baskı kurmasına ve bu şekilde varlıklarını sürdürme isteği geliştirmelerine neden olmuştur. Çalışanlar üzerinde baskı olağan hale getirilerek, işyerlerinde her zaman karşılaşılan bir olgu gibi kabul edilmiştir. Fakat 1990'lardan bu yana küreselleşmenin yaşanmaya başlanmasıyla çalışanlar da insan olarak değer görmeye başlamış ve bir üretimde bir araç olarak görülme, dikkate alınmama şeklinde tavırlar zamanla değişmiştir. Fakat bu mental değişimi ayak uyduramayan ve uygulamaya koymayan kuruluşlar ise mobbing ve baskı ile çalışmalarına devam etmişlerdir.

Bu çalışmanın birinci bölümünde, çalışanlar üzerine baskı ve taciz kavramları irdelenmiş ve genel olarak tanımı ve açıklanması yapılmıştır. İkinci bölümde ise mobbing kavramının süreci ve ortaya çıkışı, mobbingci ve mobbinge maruz kalan kişilerin özellikleri ve psikolojisi, insan kaynaklarındaki mobbingin rolü ve mobbing konusundaki hukuki düzenlemeler incelenmiştir. Üçüncü bölümde Mobbingden kaynaklanan maliyetler irdelenmiştir.

1. Mobbing, Psikolojik Baskı ve Taciz

1.1. Baskı Kavramı: İnsanlık tarihinin başlangıcı kadar eski olan baskı, zaman ve mekân ayırımı yapmadan her yerde insanlığın var olduğu sürece mevcudiyetini koruyacaktır (Akyüz 2001). Sözlük anlamına göre baskı, bir hareketin, bir gücün derecesi, bir durumdan ortaya çıkan güç, farklı görüşte olan kişilere, bir şekilde kendilerini kabul ettirme, uzlaştırma veya inandırma yerine zor kullanarak yaptırım (kaba kuvvet kullanma) olarak tanımlanmaktadır (Atılğan 1991). Baskı kavramı geniş bir tarihi ve toplumsal platformu içinde barındırdığı için tanımlanmasında zorluklar yaşanmaktadır. Baskı kavramında ana özellikleri farketmeksizin zamana ve mekâna göre değişiklik göstermektedir. Her ne kadar günümüz uygar toplumlarında Baskı kabul edilemez olsa da bu düşünce Baskının ortadan kalkmasına etki edememiştir. Bu zarar verme eylemi Karşıt kişileri dövme, kırma, vurma, itme, eşyalara zarar verme şeklinde fiziksel boyutta olabileceği gibi aşağılama, tehdit etme, gözdağı verme, alay etme, sözel sataşma, kızdırma, dışlama hakaret etme gibi sözel ve psikolojik boyutta da olabilir (Başaran 1992). Baskı; kişinin maddi ya da manevi acı çekmesine sebep olan fiziki ve ruhi bakımdan zarar verebilen her türlü davranıştır. (Goleman 1999).

1.2. Baskı Türleri

Baskı olgusu, farklı algılama sorununu da beraberinde getirdiği için farklı şekillerde ele alınabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında farklı baskı biçimlerinden söz edilebilir.

a. Fiziksel Baskı: Fiziki olarak çalışana verilen zarar anlamına gelmektedir. Birçok şekli vardır. Dövmek (tekmelemek, tartaklamak, itmek, kol kıvrırmak v.b) Silahla kullanarak zarar vermek, odaya ya da eve kilitlemek de kişiyi özgürlüğünden yoksun bırakmakta fiziksel baskı nedenidir. Ayrıca kezzap gibi kimyasal bir madde ile yakmak, yaralamak veya ölümüne sebep olmak, tedavi olma ihtimali olmasına rağmen, bilinçli olarak tedavi olmasına engel olmak vb. (Tınaz 2006).

b. Sözlü-Duygusal-Psikolojik Baskı: Sözlü baskı (bağırarak, hakaret etmek, küfretmek, tehdit etmek, korkutmak v.b), duygusal ve psikolojik anlamda baskı yaparak (aşağılamak, alay etmek, karar vermesine izin vermemek, başka kadınlarla-erkeklerle kıyaslamak, kendini geliştirmesine izin vermemek, ailesi-arkadaşları-komşularıyla görüşmesine izin vermemek, evden dışarıya çıkmasına izin vermemek, her an nerde olduğunu kontrol etmek, inançlarını-kökenini-işini-maaşını küçümsemek, başkalarının önünde sürekli sözünü kesmek v.b).

c. Cinsel Baskı: Evli bile olsa eşine tecavüz etmek, veya istemediği zamanda istemediği yerde cinsel ilişki için zorlamak, başka insanlarla cinsel ilişkiye zorlamak, ensest, fuhuşa sürüklemek, istenmeyen bir evliliğe

zorlama, zorla kürtaj yaptırma, çocuk doğurmaya ya da doğurmamaya zorlamak, cinsel organlarına zarar vermek gibi baskıları içermektedir. Uzaktan taciz (telefonla - mektupla ya da sözlü olarak cinsel içerikli tacizlerde bulunmak), Namusu gerekçe göstererek zarar verme olarak ifade edilir (Tınaz 2006).

d. Ekonomik Baskı: Karşıdaki kişinin veya eşinin çalışma veya çalışmama konusunda baskı yapma, parasını veya banka kartını almak, çalışmasına izin vermemek, şahsi mal ya da ziynet eşyalarını almak, hiç para vermemek, ailenin parası ve tasarrufları için hiç fikrini sormamak, işten atılmasına neden olmak, vb. Son dönemde literatüre giren “orantılı güç kullanımı”da baskının meşruluk kazanmış hallerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Fiziksel baskının normal gösterilmiş ve haklılık kazandırılmış hali olan ve yasal baskının bir diğer adı olan “orantılı güç kullanımı” beraberinde hem fiziki zararı getirdiği gibi hem de psikolojik zararı da getirmektedir. Bu tarz yasallaştırılmış Baskı, ölçülebilen baskı etkisi ile ölçülemeyen baskı etkisini de içinde barındırmaktadır (Tınaz 2006).

1.3. Sağlık ve Baskı: Modern toplumlarda ruhi çöküntülerin daha yıkıcı olduğu gözlenebilmektedir. Günümüzde sağlıklı olmanın temel kuralı, ruh ve beden sağlığının bir bütün olduğunu bilmekten geçmektedir. Dünyada en fazla yeti kaybına sebep olan on rahatsızlıktan beşinin ruhsal hastalıklar olması bunu açıklamaktadır. Fiziksel Baskı, ahlaki Baskı, psikolojik Baskı, ekonomik Baskı ve yasal Baskı sarmalında ülkemizde sonuçlar korkunç boyuta ulaşabilmektedir. Her türlü Baskı sonucu kişiler genetik eğilimlerden bağımsız, kötü hayat şartları, yoksulluk, işkence ve savaşlar, travma ve ortaya çıkan afetler, sağlık güvencesi veya sosyal güvencenin olmaması, sosyal destek sisteminde yoksun bırakan göçler, ırkçılık gibi faktörler de ruh hastalıklarına neden olmakta ya da var olanları da ağırlaştırmaktadır. En kötü durum ise, ruhsal hastalık varlığı, anlatılan riskleri de arttırmaktadır.

Türkiye’de ruhsal sağlığı bozulmuş kişilerin tedavisine ayrılan bütçe, sağlık bütçesinin %1’ine bile ulaşamamaktadır. İleri boyutta ruhi hastalıklarda ayrılan tedavi için ayrılan yatak sayısı olması gerekenin ancak onda biridir. Bu açıdan ülkemiz, Avrupa ülkelerinden geride kalmaktadır. Ülkemizde 100 bin kişiye düşen psikiyatri sayısı sadece 1.6’ dır. Bu rakam dünya ortalamasının yarısına, Avrupa ortalamasının ise ancak 1/6’sına tekabül etmektedir. Ülkemizin bu konuda içinde bulunduğu başka bir handikapta ruhsal sorunların tedavisi, sayıca yetersiz ve imkânları kısıtlı olan ruh hekimlerinin sırtına yüklenmesidir. Türkiye’de çeşitli sebeplerle ruhi rahatsızlıklara yakalanan kişi sayısı 10 milyon sınırını geçmiştir (Çobanoğlu 2005). Mobbing mağdurları da özgüvenlerin yitirerek, değersiz hissetmeleri neticesinde depresyon veya anksiyeteye neden olmaktadır.

Toplumun en çok zarar gördüğü bu tür rahatsızlıklar sonucu insanlar ruhsal hastalıklar sebebiyle çalışamaz, işe gidemez sosyal ya da mesleki işlevlerini yerine getiremez hale gelerek büyük kayıplara sebep olabilmektedir. İntihar gibi önemli bir sorunda ruhi bunalımların bir sonucu olarak dikkat çekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), konuyla ilgi yaptığı araştırmada, dünyada her 40 saniyede bir intiharın, her 3 saniyede ise bir intihar girişiminin gerçekleştiğini, son 45 yılda intiharların %60 civarında arttığını ve intiharın tüm dünyada ilk on ölüm sebebi arasına girdiğini ortaya koyarak ruh sağlığının önemini rakamlarla vurgulamıştır. Ruhsal hastalıklar sorununun bir başka boyutu da rahatsızlığı olan kişilerin tedavi için kurumlara başvurmamasıdır. Ülkemizde rahatsız olan her yedi kişiden biri sağlık kuruluşuna teşhis veya tedavi için başvurmaktadır. Tedavi için sağlık kuruluşuna gitmemenin sebepleri arasında, maddi imkânsızlık ve sağlık kuruluşuna ulaşma güçlüğü, ruhsal hastalıkların tanınmaması, tedavi hakkında nereden yardım alınacağını bilinmemesi ve “deli” olma psikolojisi yani “damgalama” adı altında, “adım deliye çıkar” korkusu gibi faktörler sayılabilir. Son dönemlerde depresyon ve depresif uyum bozukluğu gibi bazı hastalıkların medya organlarında çok daha fazla ele alınması tedavi başvurusunda artışa sebep olmuştur. Ancak medya organları da konuyu yanlış olarak ele alındığında zararlar artmaktadır. Bazı kuruluşlar ilaç tedavisi gören ya da görececek olan hastaların tedavisinden vazgeçmelerini sağlamaktadır. Çünkü kamuoyunun bir hastalığı daha iyi tanınması, bu konunun normalliğine inanması ve daha çok yardım araması doğru bilgi ile sağlanmaktadır (Dökmen 2006).

2. Propaganda Kavramı ve Propaganda Süreci

Sözlük anlamıyla propaganda, düşünce, inancı veya bir öğretiyi, başkalarına tanıtarak, yaymak ve benimsetmek amacıyla yazı, söz vb. yöntemler kullanarak çalışma yapma, bir fikri yayarak, her yöntemi deneyerek hedeflenen kitleye kabul ettirmesi olarak ifade edilmektedir (Ergin 2002). İşyerinde psikolojik Baskı, kendi içinde bir düzene sahiptir. Bu Süreç psikolojik savaşa başlamakta ya da gri propaganda ile başlamaktadır. Bu savaşın ilk fonksiyonu propagandadır. Psikolojik savaşın metodunda ise; tehdit, yalan, sözlü veya fiziksel sataşma, iftira atma, karalama kampanyası, örgütsel kaynaklardan mahrum etme şeklinde ortaya çıkan her türlü davranışı ifade etmektedir. İş bırakma, gibi her tür taciz edici tutum ve davranışlardır (Tutar 2004). Propaganda eyleminde hedefin çok iyi tanınması, açıklarının, zayıf noktalarının iyi bilinmesi, uygun ortamın ve zamanın ayarlanması, baskı yapıldığı zaman da bunun baskısının iyi hesaplanması zorunludur. Propagandanın derecesini, baskısını, öğrenebilmek için propaganda türünü iyi belirlemek gerekir. İşyerlerinde propaganda üçe ayrılır. Bunlar; beyaz, gri ve kara propagandadır (Goleman 1999).

2.1. Beyaz Propaganda: Kaynağı belli olan dolayısıyla açık bir şekilde yapılan propaganda çeşidi olan beyaz propaganda da mobingci, öncelikle kendini kurbanı tanıtır. Beyaz propaganda da kaynak önce kurbanı zayıflatacak eylemlere girer. Bu eylemler açık ve şeffaftır. Psikolojik olarak zayıflayan kurban, bu zayıflık etkisi altında propagandacıyı güvenilecek tek kişi olarak düşünür. Beyaz propagandayı uygulayan, kurbanına sahte güven aşılayarak, kurbanın ona güvenmesini sağlamayı hedeflemektedir. Bu propagandadaki ilk amaç; kurbanın, inancı ve düşünceleri ile ilgili şüphe uyandırarak onu “şüpheli” pozisyonuna sokmaktır. Beyaz propagandanın kapsamı geniş olmadığı gibi etkisi de yüksek değil ve yayılma alanı da dardır. Karşıt birey ya da bireylerin kendini korumak için karşı propaganda yaparlarsa, diğer propagandacıların çabaları başarısız olabilmektedir (Tarhan 2009). Beyaz propagandanın malzemesi haberdır. Ancak burada önemli ayırıcı nokta haberlerin yalan ve iftiraya dayalı olmasıdır. Mobbingi uygulayanlar hedefteki kişinin inançları, yanlışları yani yaşam tarzı ile ilgili hakkında yanlış ve olumsuz haberler yayar. Haberler ise istikrarlı bir şekilde sürmeli karalama kampanyası bir defaya mahsus kalmamalıdır (Tutar 2004). Beyaz propaganda da failin biliniyor olması, kurbanı savunma bakımından bir hak vermektedir. Bu durum beyaz propagandanın zayıf noktasıdır. Bu zayıflık bazı durumlarda propagandacının moralce çökmesine sebep olabilmektedir.

2.2. Gri Propaganda: Gri propaganda da kaynak birden fazla ve belirsizdir. Propaganda yapan kişi kendini öne çıkarmaz. Bu yüzden gri propaganda yapan tarafla savaşmak oldukça güçtür. Beyaz propagandanın başarısız olduğu durumlarda ikinci aşama olarak devreye gri propaganda girer. Bu propaganda çeşidinde saldırılar baskılar ve kapsamı genişler. Gri propagandanın dikkat çeken bir başka özelliği de hedefin özel yaşamına müdahale etmesidir (Tutar 2004). Bu propaganda türünde propagandacı arka planda çalışır ve etkilediği diğer kişilerle, eylemlerini sürdürür. Kurban, tek bir düşmanla değil düşmanlarla savaşır. Gri propagandanın en tehlikeli yanı kurbanın olayların bilincinde olmamasıdır. Çünkü bilinci açık kurban tepki vermeye hazır olacaktır. Propagandada ne kadar ılımlı yaklaşılsa o kadar başarılı olunur. Gri propagandayı yapan kişiler belli olmadığı için, bu tür propagandada en yaralayıcı araçlar kullanılır ve çoğunlukla yanıltma haber (disinformation) taktiği uygulanır (Hageman 1995).

2.3. Kara Propaganda: Kara propaganda türünde de gerçekler çarpıtılarak başka şekle sokulup kişinin inançlarını sarsmak, kurbanın, ona artık kimsenin inanmadığı hissini aşmak ve kara propaganda muhatabının ona karşı oluşan bir kamuoyunda yıpranması hedeflenmektedir. Bu propagandada kurban iftiraya uğrar, sıkıntı içine düşürülür ve etrafındakilere yanlış tanıtılır (Tarhan 2009). Kara propaganda da kaynak kendini gizleme

ihtiyacı duyar. Çünkü aksi durumda kara propagandanın etkili olmayacağı düşünülür (Tutar 2004).

2.4. Taciz: Sözlük anlamı, tedirgin etme, rahatsız etme olan taciz, bir çok kötü davranışı kapsamaktadır. Taciz kelimesine hukuki bir anlamda baktığımız zaman ise rahatsız eden, tehdit eden ve toplumun kabullenmediği hareketleri işaret eder denilmektedir. Düşünce özgürlüğüne sahip demokratik toplumlarda, doğru olmayan ifadeler hukuki anlamda taciz sayılır (Kılıçoğlu 2007).

2.4.1. Duygusal Taciz: Duygusal taciz, çalışma ortamında belirli kişiler veya kişinin hedef seçilmesinin ardından aktif ve pasif saldırıların ya da hareketlerin tümüdür. Kurban, tacizin her aşamasında sistematik bir saldırıyla başbaşa kalır (Tutar 2004). Psikolojik taciz günümüzde insan kaynaklarına yönelik en ciddi saldırı durumuna gelmiştir. İnsanı maddi ve manevi tükenmişliğe iten bu işyeri travması gün geçtikçe artmaktadır (Çobanoğlu 2005). Sağlık kuruluşları ve iş yerlerinde psikolojik tacize giren hareketler; Haksız yere suçlama, işyerinde sözünü kesme ve küçük düşürme, genel tacizler ve duygusal eziyetler, azarlanma, yüzüne bağırılarak rencide etme, alay etme ve sohbeti engelleme olarak ifade edilmektedir (Mucuk 2001).

2.5. Saldırganlık: Saldırganlık, baskının bir başka yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir toplumda neyin baskı kabul edilip, neyin kabul edilmediği o toplumun kültürüyle ilgilidir. Saldırganlık, eyleme bağlı ya da eylemi gerçekleştiren bireyin niyetine dayalı olarak tanımlanabilir. Eylemin kendisine vurgu yapıldığında, saldırganlık başkalarına zarar veren herhangi bir davranıştır. Eylemi yapan bireyin niyetine vurgu yapıldığında ise hedefi yaralamak maksadı ile girilen bir davranış olarak belirtilmektedir (Reich 1999). Saldırganlığı etkileyen birçok çevresel etkenin olduğu ve gürültü, ısı, çeşitli kokular, sigara dumanı gibi birçok fiziksel etkenin de olduğu ifade edilmektedir. (Tutar 2004).

3. Mobbing Süreci, Türleri ve Maliyetleri

3.1. Mobbing Kavramı: Modernleşen toplumlarda sorunlarda modernleşmiş ve daha fazla etki yaratmaya başlamıştır. Artık insanlar hayatının önemli bir bölümünü işyerlerinde geçirmektedir. Çalışma stresinin yanında bazı işyerlerinde çoğu zaman küçük problemler bir araya gelir ve büyük sorunlara sebep olabilir. Küçük şeylerin oluşturduğu büyük sorunlar işyerlerinde iletişimi koparabilir, çalışma azmini azaltabilir ekip ruhunu yok edebilir ve üretime büyük darbe vurabilir (Dökmen 2006). İşte bu sorunlar beraberinde “mobbing” kavramını da literatüre sokmuştur. Mobbing, iş ortamında işverenler tarafından veya çalışanlar tarafından sistemli bir şekilde yapılan psikolojik işyeri terörü olarak ifade edilmiştir. Mobbing kavramı hizmet verenlere amirleri (üstleri), altında çalışanlar (astlar) ya da aynı seviyedeki çalışanlar tarafından sistemli bir şekilde uygulanan baskı,

tehdit kötü davranış ve aşağılama gibi hareketleri içermektedir. Kişiyi zarar veren mobbing eylemi sonucunda da, çalışanların işletmeye olan bağlılıkları azalır. Bu bağlılık azalması hizmet ya da üretim kalitesini düşürür ve işletmeler kendi içinden yıkılmaya başlar (Dökmen 2006).

Konrad Lorenz'den sonra, 1970'lerde mobbing kavramı olarak, İsveçli Peter Paul Heinemann tarafından ifade edilerek, çocukların oluşturduğu küçük yaştaki çetelerin, zayıf olan ve yalnız olan diğer bir çocuğa uygulanan zarar verici davranışlar olarak tanımlanmış ve bu amaçla kullanılmıştır (Solmuş 2000).

İş yerlerinde mobbing, kavramı ilk kez 1980'lerin başında İsveçli olan çalışma psikoloğu Heinz Leymann tarafından ele alınır. Bu kavramı duygusal taciz anlamında "İş Hayatında Güvenlik ve Sağlık" konulu bir raporun içinde inceleyen Heinz Leyman, işyerlerinde çalışanlar arasında oluşan uzun vadeli düşmanca ve saldırgan davranışların varlığına dair yaptığı saptamalar sonucunda bu kavramı kullanır (Şakar 2002). Leyman, iş hayatında ilk kez bu negatif davranışları ele almış ve kullanmıştır. Ondan önce kimse tarafından işyerlerinde yapılan mobbing hareketleri fark edilmediğinden, Leymann'ın konu hakkındaki görüş ve fikirleri, bütün dünyadaki mobbing çalışmaları için bir oldukça önemlidir (Tınaz 2006).

"Mobbing" ; Mobbing bir psiko terördür. Yaş, ırk, cinsiyet, inanç, milliyet ya da tamamen kişisel çıkarlar sebebiyle, hedefteki kişiyi her türlü kötü harekete karşı karşıya bırakmak şekliyle sistematik işleyen rahatsız etme olarak tanımlanabilir. Temel amacı, hedef seçileni, mobbingcinin iradesine tabi kılmaktır (Akyüz 2001). Kurban, genellikle, sistematik bir linç cenderesine alınarak, küçük düşürülmek istenmekte ve hakları gasp edilmektedir (Atılgan 1991).

"Mobbing" kişi ya da kişilerin av olarak seçtiği kişi ya da kişileri düzenli olarak aşağılayıcı ve haksız muamelelere karşı karşıya kaldığı, bireyin yönetim tarafından bulunduğu örgütten, üstleri, eşit çalışanlar ya da aşağıda çalışanlardan birinin diğerlerini de düzenli, uzun süre ve sıkça zorba davranışlar için örgütleyerek, bireye karşı cephe oluşturmalarıdır. Bu durumda seçilmiş olan birey büyük bir psikolojik bunalıma girerek kendi bilgi birikimi ve yeteneklerinden kuşkulananmaya başlar (Başaran 1992). Mobbing, duygusal bir saldırdır.

Mobbing tanımlamasında iş hayatında insani ilişkilerde konuyu ele alıp incelemesiyle tanınan Heinz Leymann "mobbing bir psiko-terördür ve sebebi, düşünce ayrılığı veya inanç ayrılığı da dahil olmak üzere, cinsiyet eşitsizliği ve kıskançlığa kadar devam eden her faktör olabilir" diyerek, iş yaşamında mobbingi, bir veya birkaç kişinin, diğer kişi veya kişilere, sistematik biçimde, etik dışı ve düşmanca bir tutum sergilenerek uygulanan davranışlar olarak ifade etmiştir (Carnegie 1994).

3.2. Çatışma: Çalışma ortamında mobbinge neden olan hatta kaynak olarak gösterilen çatışma kavramı, bireylerin ve grup üyelerinin sosyolojik, fizyolojik ve psikolojik ihtiyaç ve beklentileri ile ilgilidir. Kaynakların çoğunda bireyler arası iletişimin çatışmanın adresi olarak gösterilmektedir. Bu sebeple çatışma farklı disiplinlere konu olmuştur. Çatışma konusu ile dil bilimciler, antropolojistler, sözel iletişimciler, psikologlar ve sosyologlar ilgilenmişlerdir (Çobanoğlu 2005).

Çatışma, güç ya da statü üzerinde hak iddia edilmesi, kıt kaynak veya değerler üzerindeki anlaşmazlıklar sırasında tarafların, karşı tarafı zarar vermek, onları dışlamak veya etkisiz duruma getirmeyi amaçladıkları bir durumdur. Bir kişinin hareketlerinin diğer bir kişinin hareketlerine müdahale etmesi sırasında ortaya çıkan kişiler arası bir süreçtir. Örgüt içinde, birden fazla kişiler veya gruplar arasında kıt olan kaynakların paylaşılması ya da faaliyetlerin dağılımı ile grup veya kişiler arasında ki amaç, statü, değer veya algı farklılıklarına dayalı uyuşmazlık veya anlaşmazlık şeklinde tanımlanır (Davenport 2003).

3.3. Bullying (zorba Baskı) ve Mobbing Farkı: Bullying, genelde mobbing kavramıyla karıştırılır. Oysaki mobbing, yıldırma, sindirme, caydırma, mağdur olan bireyin benliğini öldürme, özgüvenini yıkma gibi anlamları ifade ederken; bullying bahsedilen davranış ve tutumların daha kaba şekli ile uygulanması anlamı ifade eder (Tutar 2004). Buradaki zorbalığın en dikkat çekici tarafı arkadaş istismarının olmasıdır. Bu istismar ise çocuklara yapılan istismar, aile içerisinde baskı şeklinde başka istismar türleriyle birçok ortak paydada buluşabilir. Zorbalık ise hem sözel yöntemler kullanılarak hem de fiziki şiddet uygulanarak gerçekleştirilebilmektedir. Bu şekilde sergilenen davranış şekli erkeklerde daha fazla görülmektedir. Erkeklerin kendilerini veya kendi güçlerini ispat etme aracı olarak da düşünülmektedir.

Yapılan araştırmalar zorbalık gösterme yada zorbalığa maruz kalma ile çevresel ve bireysel etkenler arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Sürekli zorbalık yapma davranış bozukluğunun (Conduct disorder) bir göstergesi olarak kabul gördüğü bilinmektedir. Zorbalığa maruz kalan çocukların büyük çoğunluğu da bu sorunlarını ailesine açmamakta ve sorunu kendi başlarına çözmeye çalışmaktadır. Bu iletişim bozukluğu bütüncül (fiziksel, psikolojik, psikososyal) yaşantılarını ve akademik yaşantılarını etkilemektedir (Dökmen 2006). Mobbing alanındaki çalışmalarla referans noktası kabul edilen Leymann, mobbing ve bullying karışıklığının giderilmesi için iki terimin kullanım alanlarını ayırmıştır. Ona göre okulda çocuklar ve gençler arasındaki zarar verici olumsuz hareketler için “bullying” kavramının, işyerlerinde yetişkinler arasında görülen düşmanca davranışlar için ise “mobbing” kavramının kullanılması yerinde olacaktır (Ersen 1996).

Bazı ülkelerde mobbing davranışlarını amacıyla, “bullying” kavramı kullanılır. Fakat zorbalık eylemlerinin ortaya çıktığı yer mutlaka belirtilir. Örneğin “bullying at school” (okulda bullying), “bullying at workplace” (işyerinde bullying) vb. gibibullyingin kaynağını altı çizilir. ABD’deki araştırma sonuçlarında ise okullarda “bullying”; işyerlerinde “mobbing” sözcüğü kullanılmaktadır. (Tınaz 2006).

3.4. İş Yaşamında Mobbing Süreci: Bir işletmede mobbing mağduru olmak için örgütte sahip olunan kıdemin önemli olduğu düşünülmektedir. Çünkü her kademedeki görevlilere bu eylem ve tutum uygulanmaktadır (Goleman 1999). Bir işyerinde mobbing ne yönde kimler tarafından yapılırsa yapılsın işletmeye zarar vermektedir. Örgütte mobbing hareketlerinin sebepleri için farklı görüşler ileri sürülmektedir. Özellikle mobbing kurbanlarını tedavi eden bazı hekimler, mobbing mağduriyetinin kurban tarafından kazanıldığını savunmaktadır. Bu görüşü savunanlar mağdurlarda gözlenen sorunların onların aslında yapıları gereği her zaman var olduğunu ileri sürmektedir. Onlara göre aslında mobbing mağdurları genel olarak “sürekli şikâyet eden” kişilerdir ya da “endişeli halleri” mobbing sürecinden önce de mevcuttur (Hageman 1995).

Leymann’a göre mobbing eylemlerine neden olan faktörler, örgütün liderlik sorunları ve çalışma ortamından kaynaklanan önemli sorunlardır (Hattatoğlu 2008). Özellikle katı hiyerarşik bir sistemle yönetilen işletmelerde, mobbingin beslenebileceği bir kültürel yapı bulunabilir (Koçel 1993). Mobbing, kamu ya da özel kurum olsun her türlü işyerinde görülebilir. Fakat buradaki asıl dikkat edilmesi gereken nokta örgütsel etmenlerin, mobbingin ortaya çıkmasında ve devam etmesinde önemli güç olduğunun bilinmesidir. Bir işletmenin kötü idare edilmesi, sıkıntılı bir çalışma ortamının yaratılması işlerin aksamasına sebep olmakta, yöneticilerin basiretsiz davranışlarda bulunması, “örgütsel kültür”ün mobbinge elverişli olduğunu göstermektedir (Tutar 2004). Mobbingin işyerinde ortaya çıkmasının yönetime bağlı ana sebepleri arasında yanlış eleman seçimi ve işe alım sürecindeki sorunlar, belli bir dönemi kapsayan işçi istihdamı, işyerindeki sayılı pozisyonları elde edebilmek için bireyler arasında yaşanan acımasız rekabet gösterilmektedir. Bu genel sebeplerin dışında işyerinde psikolojik tacize yol açan örgütsel ve yönetsel nedenler arasında şu faktörler vardır (Çobanoğlu 2005). Politik davranamayan mobbing mağdurları, çalıştıkları kurumlara kurumsal kimlikle bağlıdırlar. Yaratıcı fikirlere sahip olan kurbanlar mobbinge daha fazla karşı karşıya kalmaktadırlar. Çünkü daha yetenekli olan çalışan, diğerleri için tehlikeli olarak algılanabilir (Goleman 1999).

3.5. Mobbing Türleri: Mobbing, (psikolojik Baskı, baskı, taciz etme, rahatsızlık vetme veya sıkıntıya neden olma), özellikle hiyerarşik yapıya sahip gruplar ve kontrolü zayıf işletmelerde, güç sahibi olanın ya da

grubun, diğerlerine psikolojik olarak, sistemli ve düzenli baskı yapmasıdır (Oğuzman, Öz 2000). Mobbing, çalışanlara üstler ve amirle, astları ya da eşit seviyedeki çalışanlar tarafından sistemli şekilde yapılan her tipteki kötü muamele, tehdit, Baskı, aşağılama gibi saldırı eylemlerini anlatan işyeri terörüdür (Tınaz 2006). Mobbing örgütsel yapıya sahip kuruluşlarda dikey ya da yatay olarak uygulanabilir. Dikey ya da “hiyerarşik mobbing”te üstler astlarına ya da astlar üstlerine mobbing uygular. Yatay ya da “fonksiyonel mobbing”te ise, birbirleriyle kurmay-fonksiyonel ilişki içinde olan eşitler birbirine mobbing uygular. Bu mobbing türünde genellikle birkaç kişi bir araya gelerek bir kişiye mobbing uygularlar (Tutar 2004).

3.6. Örgüt İkliminin Mobbing Üzerine Etkisi: Çalışma ortamında sosyal sisteminde, örgütsel iklimin de mobbing sürecinin nedeni olduğu ifade edilmektedir. Örgütsel atmosferin uygun olamadığı kuruluşlarda, iletişim şartlarının ve çalışanların birbirlerini sosyal anlamda destek olma seviyelerinin düşük olduğu anlaşılmıştır (Reich 1999). İş yoğunluğu ve stresten dolayı çalışma ortamında azalan iletişim devamında kopukluk getirdiği için sorunların büyümesine sebep olur (Tutar ve diğ., 2008). Psikolojik tacize ilişkin Heinz Leymann’ın tanımladığı 45 ayrı davranış tipi olduğu belirlenmiştir. Leyman Bunları 5 ayrı kategoride ele almıştır. Leymann tipolojisi tanımıyla şu şekildedir; (Çobanoğlu 2005). İletişime saldırı, Sosyal İlişkilere Saldırı, İtibara Saldırı, İş ve özel yaşama yapılan saldırı, Sağlığa Yapılan saldırılardır.

3.7. Mobbingin Doğurduğu Maliyetler

İnsan kaynakları uzun bir çalışma ve bilgi birikimini ardından işletmeye yeni çalışanlar kazandırmakta ve bu çalışanların işletmede verimliliklerini devamlı kılmak için çaba harcamaktadır. Ancak mobbing, tüm bu çabaları bozabilmektedir. Mobbing sebebiyle işletmede verim düşmekte ve insan maliyeti artmaktadır. Bir şirkette mobbing sonucu işten ayrılan ya da işinde verimli çalışmayan bireyler büyük mali yükler getirmektedir. Bu durum da bir işletmenin ekonomik gücünü zayıflatarak çökmesinde çok büyük bir rol sahibi olabilir. Birey zarar gördükçe örgütün zarar görmesi de kaçınılmaz olur. Çünkü bir örgüt, kaybettiği insan gücünü geri kazanabilmek için daha fazla para ve zaman harcamak durumunda kalmaktadır (Sabuncuoğlu 2000).

3.7.1. Mobbingin Ekonomik Maliyetleri : Mobbingin işletmelerde çıkardığı ilk sorun, çalışma yerinin olumlu havasını bozması ve stresli bir iklime yol açmasıdır. Bu stres her çalışanı rahatsız ederek, verimliliği düşürmekte, çalışanların örgüte bağlılığının zayıflamasına ya da kaybolmasına sebep olmaktadır. Çatışma ve tacizin egemen olduğu ortamlarda çalışanlar, tüm dikkat ve motivasyonlarını yaşadıkları sorunlara yönelteceklerdir. Bu durumda örgüt içerisinde yalnızlık artacak ve ekip

çalışmaları da zorlaşacaktır. Özellikle sağlık sektörü multidisipliner bir ekip işidir. Ekipte oluşan kopma ya da sorunların hizmeti tamamını etkileme riski vardır. Belli bir donanımına sahip tecrübeli iyi yetişmiş ve yetenekli bir çalışanın kaybedilmesi kuruluş için ciddi zararlara neden olabilmektedir. Bu sebeple ülkemizde ve dünyada kurum ve kuruluşlar yatırım yaptıkları bu çalışanların kendileri ile çalışmaya devam etmesini, sürekliliğini ve devamını istemektedirler. Bir şirketin çalışanlarına yaptığı birçok yatırımın, geri dönüşünü daha ileri zamanda meydana gelir. Bir çalışan bağlı bulunduğu kurum veya kuruluşta (şirketler, kamu ve özel hastaneler v.b) çalıştığı süre içinde, kuruluşun iç ve dış bağlantılarını, müşterilerini, projelerini veya rekabet koşulları gibi bilgilerine sahip olur. Buradan hareketle, o çalışan işyerinden ayrıldığında, kurum bilgileri veya o kişinin hafızası da kaybedilmiş demektir. Sonuç olarak kuruluşun bilgi birikimi zedelenir ve bu birikimin bir parçası yitirilir. Diğer konu ise çalışanlar, yetiştikleri ve tecrübe kazandıkları kurumdan başka bir işyerine geçtiklerinde, kendileri ile birlikte sahip oldukları ilişkiler ağını beraberinde götürürler (Ergin 2002). Bunun sonucunda da yeniden eğitim maliyeti artar. Tecrübeli bir çalışanın işten ayrılması sebebiyle yeniden işe alımı ve yeniden bir eğitim süreci başlar. Şirketler veya kurumların yeni işe başlayanlara yaptıkları yatırımların belirli bir maliyeti de beraberinde getirdiği bilinmektedir. Özellikle söz konusu hastaneler ise bu durum daha çok önem kazanmaktadır. Çünkü verilen hizmet hassas ve yapılacak hataların geri dönüşümü olmayabilir. Maliyetler kişiler daha işe başlamadan kendisini göstermeye başlar. Yeni eleman alımı için gazeteye verilen ilan, danışmanlık firmasına ödenecek ücret ve internet ile seçim yapılması gerekirse yatırım maliyeti oldukça yüklü olabilir. İnsan kaynakları departmanının çalışma pozisyonunun değerlendirilmesi, sınav ya da mülakat için harcadıkları zamana bakıldığında, pozisyonlarına göre 30-100 saat arasında değiştiği görülmektedir. Özgeçmişlerle ilgili çalışmalar (seçimi, elenmesi, randevu programlaması v.b) ise yaklaşık olarak 20 saat sürebilmektedir. Yine insan kaynakları bölümündeki çalışanların bölüm yönetimine seçilen adaylar hakkında bilgi vermek için harcadığı süre, raporlama ve referans kontrollerinin sağlanması işlemleri 100 saatlik ek bir maliyet daha getirebilmektedir. Aynı zamanda yeni alımı yapılan elemanın, eğitim durumu ne olursa olsun ilk bir aylık sürede %25’den daha fazla katkı sağlamayacağı kabul edilmektedir. Bu durumda maaşın %75’i kadar bir verimlilik kaybı söz konusudur. Söz konusu kayıp, 20’nci haftaya kadar azalarak devam eder. Görevine yeni başlayan çalışanın yapacağı hatalar sonucu ortaya çıkan verimlilik ve zaman kaybı da yetiştirme maliyetine eklenmektedir. Özellikle sağlık sektöründe bu hataların bazen telafisi yoktur. Burada verilen hizmet insan sağlığıdır ve hata kabul etmemektedir. Ayrıca sağlık hizmetlerinin 4 temel unsurundan “ilki insan gücü”dür. Baş’ta hekim olmak üzere, sağlık hizmeti üretiminde asli unsur

olan yeterli nicelik nitelikteki ihtiyaç duyulan insan gücüdür. Yetiştirilmiş bir personelin kayıp maliyeti, personeli yetiştirmekten daha yüksektir ve aynı zamanda risklidir. Örneğin eğer bir satış elemanını kaybettiyseniz müşterileri de kaybedebilirsiniz. Bazen de kaybettiğiniz sizden giden elemanın rakip firmada yaratacağı katma değer olabilir. Tüm bu kayıplar dikkate alındığında ciddi bir mali yük kendini ortaya çıkaracaktır (Solmuş 2000). Bu maliyetleri işe alma ve işten ayrılma maliyetleri olarak iki gruba ayırılır (Şakar 2002).

3.7.2. Mobbingin Örgütlere Psikolojik Maliyetleri: Mobbingin, örgütlere getirdiği psikolojik yükler; kişiler arası çatışmalar, örgüt iklimi ve örgütün kültürü değerinin çökmesi, iş ortamında güvensizlik yaşanması, genel olarak saygı duygusunda azalma, çalışanlardaki isteksizlik nedeni ile yaratıcılıkları kısıtlanır.

3.7.3. Mobbingin Toplumsal Maliyetleri: Mobbing sadece muhataplarını değil dolaylı yollardan kurbanların yakınlarını da etkileyebilmektedir. Aileler, mobbingin hem duygusal hem de ekonomik sonuçlarına hissedebilmektedir. Mobbing kurbanlarının sağlık giderleri arttığı için bu durum, devlete de ekonomik bir yük getirmektedir. Ayrıca, mobbingin sonucu olarak, mesleki yeterliliğini yitirmiş, duygusal yönden tükenmiş, sağlıklı bireylerin sayısı artmaktadır (Akyüz 2001).

Sonuç

Son yıllarda devlet tarafından alınan ve neo-liberal politikaları içeren 24 Ocak Kararları ile sağlık sektörü yapılanma sürecine girmiştir. Sağlık kurumları kamusal işlevi olan tedavi etme görevini bir yana bırakarak kar amacını güden işletmeler haline gelmiştir. Bu durumun altında sağlık kurumlarının yaşadıkları ekonomik ve mali problemlerin yatmaktadır. Sağlık kuruluşları yaşadıkları ekonomik ve finansal problemleri aşmak bir çıkar yol arayışına girmişlerdir. Hizmet sektörü içinde bulunan sağlık kurumlarına sağlık mesleği dışından gelen ve ticaret ile uğraşan özel sağlık kurumlarının girişi, hastanelerin birleşmeleri ile sağlık işletmelerinin mali sıkıntıları aşılmaya başlanmıştır. Daha sonradan hastaneler, diğer hastanelerle bütünleşme ile kamu hastaneler birliği çatısı altında toplanmaya başlamıştır. Bu durum daha sonra hastane grupların oluşmasına sebep olmuştur. Günümüzde sağlık sistemi hastane gruplarının elindedir.

Günümüzde sağlık kurumlarında çalışanların temel sorunlarının çözülmemesi, özellikle sağlık sektörünün günümüzde çeşitli grupların elinde olması, özel tıp fakültelerinin, sayıca, gün geçtikçe artması ve sürekli mezun vermesi gibi durumlar sonucu iyice daralan sağlık sektörü, istihdam anlamında, yeterli sağlık emekçisini içinde barındırmamaktadır. Bu durumla birlikte var olan yapıda çok zor elde ettiği işini ve makamını korumak isteyen bazı çalışanlar, kendi işleri için tehlike sayılabilecek çalışanlara

karşı bir iş yeri terörü olan ve verimliliği düşüren “Mobbing” gibi olumsuz eylemleri girişebilmektedir.

Genel olarak iş yerlerinde mobbing kavramını, 80’li yılların başında ilk kez İsveçli bir çalışma psikoloğu ele alarak değerlendirmiştir. Çalışanlar arasında işyerlerinde meydana gelen sürekli düşmanca ve saldırgan davranışları incelemiştir.

Mobbinge mücadelede en önemli nokta mobbinge karşı karşıya kalanın yanı sıra işverenin de konu hakkında bilgi sahibi olması ve mücadele etmede mağduru yalnız bırakmamasıdır. Genellikle mobbing, kârlılığı, verimliliği ve disiplini ulaşılması en önemli hedef olarak gören, yönetim zaafı olan, ekip olarak çalışılmasının önemslenmediği, iletişim yollarının açık tutulmadığı, çatışmaların görmezden gelindiği işletmelerde ortaya çıkmak ihtimali yüksektir. Mobbing, her iş yerinde herkesin başına gelebilir bir olgu olduğu gibi ve kültür farkı da gözetmez. Bu nedenle çalışan herkesin mobbinge uğrama riski bulunmaktadır. Mobbing terörüne karşı tüm bireyler bilgilendirilmeli bu işyeri sorunu ile çözüm arayışı ortak bir şekilde yapılmalıdır. Mobbing sosyal bir olgudur. Bir işyerinde mobbing uygulayan, mobbingi teşvik eden, mobbing olgusuna göz yuman bireyler olduğu gibi mobbing kurbanı kişiler de vardır. Mobbing yalnızca mobbingci ile kurban arasındadır diye düşünülmemelidir

KAYNAKLAR

- AKYÜZ, Ö. F., (2001). Stratejik İnsan Kaynakları Planlaması, Sistem Yayıncılık, İstanbul
- ATILGAN, S., (1991). Gazetecilerin Korunması İstihdam Sorunları ve Çözüm Önerileri, Türkiye Gazeteciler Cemiyeti Yayınları, No: 36, İstanbul
- BAŞARAN, İ. E., (1992). Yönetimde İnsan İlişkileri, Gül Yayınevi, İstanbul
- BENLİ, H. T., (1999). Medya ve Sendikalar, Türkiye İşçi Sendikaları (Türk-iş) Konfederasyonu, Eğitim Yayınları, Ankara
- CARNEGİE, D., (1994). Üzüntüyü Bırak Yaşamaya Bak, Epsilon Yayınları, İstanbul
- ÇOBANOĞLU, Ş., (2005). Mobbing İşyerinde Duygusal Saldırı ve Mücadele Yöntemleri, Timas Yayınları, İstanbul
- DAVENPORT, N., DİSTLER, R. S., ELLİOTT, G. P., (2003). Mobbing, İşyerinde Duygusal Taciz, İstanbul, Sistem Yayıncılık
- DÖKMEN, Ü., (2006). Küçük Şeyler, Sistem Yayıncılık, İstanbul
- ERGİN, C., (2002). İnsan Kaynakları Yönetimi (Psikolojik Yaklaşım), Academyplus Yayınevi, Ankara
- ERSEN, H., (1996). Toplam Kalite ve İnsan Kaynakları Yönetimi İlişkisi, Yön Matbaacılık, İstanbul
- GOLEMAN, D., (1999). Duygusal Yeterlilik, Executive Excellence Dergisi, Şubat Sayısı, Rota Yayıncılık, İstanbul
- HAGEMAN, G., (1995). Motivasyon El Kitabı, Rota Yayın Yapım Tanıtım, İstanbul
- HATTATOĞLU, İ., (2008). Bazı Fırsatlar Kapıyı Sessiz Çalar, Neden Kitap, İstanbul
- KILIÇOĞLU, A., (2007). Borçlar Hukuku Genel Hükümler, Turhan Kitapevi, Ankara
- KOÇEL, T., (1993). İşletme Yöneticiliği, Beta Basım Yayın Dağıtım, İstanbul
- MUCUK, İ., (2001). Modern İşletmecilik, Türkmen Kitabevi, İstanbul
- OĞUZMAN, K., ÖZ, T., (2000). “Borçlar Hukuku Genel Hükümler”, Filiz Kitabevi, İstanbul
- REİCH, W., (1999). “Dinle Küçük Adam”, Öteki Yayınevi, Ankara
- SABUNCUOĞLU, Z., (2000). İnsan Kaynakları Yönetimi, Ezgi Kitapevi Yayınları, Bursa
- SOLMUŞ, T., (2000). İş Yaşamında Kalite ve Kaliteyi Arttırmaya Yönelik Programlar Türk Psikoloji Bülteni, Sayı: 18
- ŞAKAR, M., (2002). Gazetecilerin Çalışma İlişkileri, Basın İş Kanunu, Beta Basım Yayın, İstanbul
- TINAZ, P., (2006). İşyerinde Psikolojik Taciz (Mobbing), Beta Yayınları, İstanbul
- TUTAR, H., (2004). İş Yerinde Psikolojik Baskı, Platin Yayın Grubu, Ankara

Bölüm 52

MESLEK YÜKSEKOKULUNDA OKUYAN ÖĞRENCİLERİN COVID-19 'A BAĞLI PSİKOLOJİK SIKINTILARININ YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sevda Pınar MEHEL TUTUK¹

Leyla ANIL GÖL²

Pınar YEL³

Erdem GÖL⁴

¹ İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu, İstanbul

pınar.meheltutuk@sisli.edu.tr Orcid: 0000-0003-3681-4148

² İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu, İstanbul leyla.ozdemir@sisli.edu.tr
Orcid: 0000-0002-8610-7575

³ İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu, İstanbul pınar.yel@sisli.edu.tr
Orcid: 0000-0003-2319-025X

⁴ İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu, İstanbul erdem.gol@sisli.edu.tr
Orcid: 0000-0002-2337-3251

GİRİŞ

Yüksek bulaşma özelliği gösteren Yeni Tip Koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı COVID- 19 ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının Aralık ayında ortaya çıkmış kısa sürede de bütün dünyaya yayılmıştır (WHO,2020). Covid-19 enfeksiyonu yayılmaya başladıktan sonra dünya genelinde sağlık, sosyal ilişkiler, ekonomik ve eğitim yönünden toplumun her yaş grubunu farklı açıdan etkilemiştir. Salgınla başa çıkmak için farklı ülkeler tarafından kendi yönetimsel stratejileri doğrultusunda; fiziksel mesafe, maske kullanımı, hijyen ve sosyal izolasyon gibi bazı önlemler ele alınmıştır (Fazeli S.). Birçok üniversite, COVID-19 kısıtlamaları nedeniyle yüz yüze eğitime geçmiş ve birçok öğrenci evlerine dönmek zorunda kalmıştır. (Zhai Y., Du X.) Alınan kararlar ve mevcut sağlık riskleri sonucunda bireyin çevresi ve günlük rutininde değişiklikler yaşandığı için yaşam kalitesi de etkilenmiş bu durum özellikle üniversite öğrencileri arasında olumsuz psikolojik sonuçlara yol açmıştır (Maher J.P. Hevel D.J).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaşam kalitesi; bireyin yaşadığı değer ve kültür sistemleri çerçevesinde, hedefleri, beklentileri, ilgileri ve standartları ile alakalı olarak hayattaki pozisyonunu algılaması biçiminde ifade edilmektedir. Kişinin psikolojik durumu, fiziksel sağlığı, sosyal ilişkileri, inançları ve çevresiyle olan ilişkisinden karmaşık bir yolla etkilenen geniş bir kavram olarak da ifade edilebilir (Köksal O). Covid-19 sürecinde bu salgına yakalanma ihtimali, salgının ne zaman sona ereceğinin bilinmemesinin yarattığı stres hali, kişinin sevdiği insanlara zarar gelebileceğini düşünmeleri, arkadaş ve aileden uzaklaşma günlük rutin faaliyetlerinin bozulması, , ilaç, aşı ve gıda sıkıntısı, ekonomik sorunlar, salgın nedeniyle yaşanan kayıplar vb. bireylerin yaşam kalitesi ve psikolojik durumlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Covid-19 pandemisinin yaşam kalitesine etkisinin incelendiği araştırmanın sonuçlarına göre bireylerin en çok “sosyal” yaşamlarının etkilediği belirtilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin en çok sosyalleşmeyi ve dışarıda zaman geçirmeyi özledikleri ni dile getirdikleri belirtilmiştir (covid-19 pandemisinin yaşam kalitesine etkisi: 30 Mart -5 Nisan 2020.)

Yükseköğretim öğrencilerinin refahı ve sağlık davranışları hakkında bilgi toplayan COVID-19 Uluslararası Öğrenci Refahı Çalışmasında; bu öğrenci gruplarının son dönemde uygulanan kısıtlamalardan ciddi şekilde etkilendikleri, akran desteklerinin azaldığı, ders, sınav ve staj uygulamalarında belirsizlik yaşanmasından dolayı psikososyal sorunlar için risk altında olduğu belirtilmektedir (Van de Velde Sarah). COVID-19 süresince evde kalma kararları alınmadan önce ve sonrasında üniversite öğrencileri arasında fiziksel aktivitenin duygu durumuna etkisinin incelendiği bir çalışmada da öğrencilerin evde kaldıkları süre içerisinde fiziksel aktivitelerinin azaldığı, uyku bozuklukları yaşadıkları, negatif duygu durumuna sahip oldukları saptanmıştır. (Maher J.P., Hevel J.D.) Covid-19 karantina sürecinde üniversite öğrencilerinin ruh sağlığının incelendiği başka bir çalışmada ise; öğrencilerin yüksek oranda anksiyete yaşadıkları ve yaşam kalitelerinin düştüğü belirtilmiştir (Kaparounaki C.K.).

Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak çalışmamız; meslek yüksekokulda öğrenim gören öğrencilerin covid-19 'a bağlı psikolojik sıkıntılarının yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemek maksadıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; T.C. İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulunda 2020-2021 bahar döneminde gerekli izinler alınarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı tipteki çalışmanın evrenini meslek yüksekokulunda okuyan ve halen uzaktan eğitime devam eden 1.Sınıf ve 2.Sınıf öğrencilerinden araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 300 öğrenci çalışmanın örneklem grubunu oluşturmaktadır. Çalışmaya katılım sağlayan bireylere ait sosyo demografik özellikler Tablo-1’de verilmektedir.

Tablo 1. Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Frekans Tablosu

		N:300	%
Yaş	17-24	154	51,33
	25-35	135	45,00
	35 Yaş ve Üzeri	11	3,66
Cinsiyet	Kadın	168	56,00
	Erkek	132	44,00
Kiminle Birlikte Yaşıyorsunuz	Ailem	136	45,33
	Arkadaşlarım	90	30,00
	Yalnız	74	23,94
Sınıf	1	184	61,33
	2	116	38,66
Öğretim Türünüz	Örgün Öğretim	176	58,66
	İkinci Öğretim	124	41,33
Medeni Durumunuz	Evli	60	20,00
	Bekâr	240	80,00

Araştırmaya katılım gösteren Meslek yüksekokulu öğrencilerinin frekans dağılımları yukarıda tabloda verilmektedir. Tabloya göre katılımcıların % 51,33’ünü 17-24 yaş, % 45,00’ini 25-35, % 3,66’sını 35 yaş ve üzeri oluştururken bu katılımcıların % 56,00’sını kadın, % 44,00’ünü erkek cinsiyetine sahip katılımcılar oluşturmaktadır. Katılımcıların % 45,33’ü ailesi ile kalırken, % 30’u arkadaşları ile, % 23,94’u ise yalnız kalmaktadır. Öğrencilerin % 61,33’ü 1. Sınıf iken % 38,66’sı 2. Sınıf, % 58,66’sı Örgün Öğretim, % 41,33’ü İkinci Öğretim okumaktadır. Katılımcıların medeni durumları incelendiğinde % 80,00’nin bekâr olduğu görülmektedir.

Veri Toplama Araçları

Çalışmada Kişisel Bilgi Formu, Covid-19 Psikolojik Sıkıntı Ölçeği ve Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (SF-36) veri toplama araçları olarak kullanılmaktadır.

Kişisel Bilgi Formu: Katılımcıların öğrenim türleri, yaşları, medeni durumları, cinsiyetleri ve sınıflarını tespit etmeye yönelik sorular yer almaktadır.

Covid-19’a Bağlı Psikolojik Sıkıntı Ölçeği:

Ölçek toplamda 12 maddeden oluşmaktadır. Ölçek iki boyutludur. 1, 2, 3, 4 ve 6. maddeler korku ve kaygı boyutunu, 5, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12. maddeler şüphe boyutunu oluşturmaktadır. Ölçeğin tüm maddelerinden alınan toplam puan bireyin Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) ile ilişkili yaşadığı psikolojik sıkıntı düzeyini yansıtmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puan yüksek düzeyde COVID-19 ile ilişkili psikolojik sıkıntı yaşandığı anlamına gelmektedir. Ölçekte ters madde bulunmamaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar 12 ile 60 arasında değişmektedir. Ölçek 5’li Likert ölçeği (1: Kesinlikle katılıyorum - 5: Kesinlikle katılmıyorum) şeklindedir.

Kısa Form-36 (SF-36) Ölçeği

Yaşam kalitesini değerlendirebilmek maksadıyla Rand Corporation 1992 yılında bu ölçeği geliştirerek kullanıma sunmuştur. SF-36’nın Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. En belirgin üstünlüğü fiziksel fonksiyon ve bununla ilgili yetileri ölçmesi iken, sınırlılığı ise cinsel işlevleri değerlendirmemesidir. Hastalara önceki 4 hafta boyunca sağlıklarının yaşamalarına olan etkileri sorulur. Skorlar her bir skala için ayrı toplanır. SF-36’nın sağlıklı toplum ve hasta toplumlarında güvenilir ve geçerli olduğu kanıtlanmıştır. Soruları kısadır, uygulaması kolaydır ve yüksek hasta kabullenmesine sahiptir. SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi ölçeğin avantajları arasında sayılmaktadır. Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır. Fiziksel fonksiyon (10 madde), Sosyal fonksiyon (2 madde), Fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), Emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), Mental sağlık (5madde), Enerji/vitalite (4 madde), Ağrı (2 madde), Sağlığın genel algılanması (5 madde). Değerlendirme 3. ve 4. maddeler dışında (üçlü- altılı) yapılmaktadır; 3. ve 4. maddeler evet/ hayır biçiminde yanıtlanmaktadır. Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir. Alt ölçekler sağlığı 0 ila 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir. Tablo’da yaşam kalitesi puanları detaylı gösterilmiştir. Ham skala skoru dönüştürülürken aşağıdaki formül kullanılır. Dönüştürülmüş puan = (ham skala puanı - en düşük olası puan / olası puan) X 100 Örneğin; fiziksel fonksiyon puanı 24 ise $[(24-10) / 20] \times 100 = \%70$

Skala Adı	Anket Soru Başlıkları	Olası En Düşük Puan	Olası En Yüksek Puan	Olası Puan
Fiziksel Fonksiyon	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10	30	20
Sosyal Fonksiyon	6+10	2	11	9
Fiziksel Rol Fonksiyonu	4a+4b+4c+4d	4	8	4
Emosyonel Rol Fonksiyonu	5a+5b+5c	3	6	3
Mental Sağlık	9b+9c+9d+9f+9h	5	30	25
Zindelik	9a+9e+9g+9i	4	24	20
Ağrı	7+8	2	11	9
Genel Sağlık	1+11a+11b+11c+11d	5	25	20

Verilerin Analizi: Verilerin analizi için SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Veri analizlerine Bağımsız t testi, ANOVA, korelasyon ve hiyerarşik regresyon analizi testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Tablo 2: Ölçek Puanlarının Yaşa Göre Değişimi

	Yaş	N	Ort.	S.S.	f	p	
Kısa Form-36 (SF-36) Ölçeği	Fiziksel Fonksiyon	17-24	154	54,01	21,44	4,807	0,011
		25-35	135	33,75	26,53		
		35 Yaş Üzeri	11	53,62	15,55		
	Sosyal Fonksiyon	17-24	154	63,78	18,46	3,392	0,016
		25-35	135	33,95	19,39		
		35 Yaş Üzeri	11	54,12	17,51		
	Fiziksel Rol Fonksiyonu	17-24	154	64,21	21,37	5,720	0,012
		25-35	135	32,03	20,36		
		35 Yaş Üzeri	11	43,89	19,39		
	Emosyonel Rol Fonksiyonu	17-24	154	63,74	23,32	5,502	0,000
		25-35	135	41,15	22,34		
		35 Yaş Üzeri	11	33,11	20,33		
	Mental Sağlık	17-24	154	74,06	27,30	4,326	0,004
		25-35	135	43,98	24,72		
		35 Yaş Üzeri	11	71,47	22,56		
	Zindelik	17-24	154	42,74	14,67	5,532	0,331
		25-35	135	33,42	17,28		
		35 Yaş Üzeri	11	31,54	15,63		
	Ağrı	17-24	154	77,87	14,83	3,421	,0180
		25-35	135	61,75	13,84		
		35 Yaş Üzeri	11	76,63	11,92		
	Genel Sağlık	17-24	154	65,96	12,99	5,401	0,002
		25-35	135	61,25	21,02		
		35 Yaş Üzeri	11	56,11	15,93		

Covid 19	Korku ve Kaygı	17-24	154	54,36	17,50	5,65	0,001
		25-35	135	53,10	16,54		
		35 Yaş Üzeri	11	50,85	14,53		
	Şüphe	17-24	154	51,06	15,47	4,953	0,004
		25-35	135	51,93	13,39		
		35 Yaş Üzeri	11	47,84	12,51		

Anova

Tabloda araştırmada kullanılan ölçeklerin yaş değişkenine göre dağılımı ve karşılaştırması görülmektedir. Tablo analiz edildiğinde 17—24 yaş grubunda yer alanların tüm ölçek alt boyutlarında ortalama puanlarının diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Tabloda yaş değişkeni ile **Fiziksel Fonksiyon, Sosyal Fonksiyon, Fiziksel Rol Fonksiyonu, Emosyonel Rol Fonksiyonu, Mental Sağlık, Genel Sağlık, Korku ve Kaygı ve Şüphe** alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

Tablo 3: Ölçek Puanlarının Cinsiyete Göre Değişimi

Ölçekler	Cinsiyet		N	Ort.	S.S.	t	p
SF-36 Kısa Form Ölçeği	Fiziksel Fonksiyon	Kadın	168	46,18	24,12	-3,002	0,005
		Erkek	132	35,24	23,49		
	Sosyal Fonksiyon	Kadın	168	46,17	41,54	-1,752	0,023
		Erkek	132	36,11	37,85		
	Fiziksel Rol Fonksiyonu	Kadın	168	47,78	24,71	-2,741	0,008
		Erkek	132	44,95	25,10		
	Emosyonel Rol Fonksiyonu	Kadın	168	59,21	19,78	-2,600	0,004
		Erkek	132	50,62	26,62		
	Mental Sağlık	Kadın	168	57,74	22,03	-1,953	0,009
		Erkek	132	41,52	19,78		
	Zindelik	Kadın	168	60,63	30,21	-2,888	0,011
		Erkek	132	51,24	27,55		
	Ağrı	Kadın	168	50,62	16,28	-3,625	0,007
		Erkek	132	48,71	17,84		
	Genel Sağlık	Kadın	168	54,72	42,87	-2,475	0,000
		Erkek	132	48,63	40,02		
Covid 19	Korku ve Kaygı	Kadın	168	48,51	31,10	3,95	0,001
		Erkek	132	37,21	24,97		
	Şüphe	Kadın	168	54,15	13,84	2,12	0,000
		Erkek	132	44,55	16,73		

Bağımsız t test

Tabloda araştırmada kullanılan ölçeklerin cinsiyet değişkenine göre dağılımı ve karşılaştırması görülmektedir. Tablo analiz edildiğinde kadın cinsiyetine sahip olan grubunun tüm ölçek alt boyutlarında ortalama puanlarının erkek cinsiyetine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Tabloda yaş değişkeni ile bütün alt boyutlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

Tablo 4: Ölçek Puanlarının Yaşama Durumuna Göre Değişimi

Ölçekler	Yaşama Durumu		N	Ort.	S.S.	F	p
SF-36 Kısa Form Ölçeği	Fiziksel Fonksiyon	Ailem	136	64,14	19,02	16,512	0,000
		Arkadaşlarım	90	46,32	20,77		
		Yalnız	74	62,82	19,45		
	Sosyal Fonksiyon	Ailem	136	70,81	18,51	18,032	0,011
		Arkadaşlarım	90	52,81	20,18		
		Yalnız	74	50,60	17,00		
	Fiziksel Rol Fonksiyonu	Ailem	136	55,04	19,98	9,985	0,001
		Arkadaşlarım	90	48,17	24,30		
		Yalnız	74	46,95	23,30		
	Emosyonel Rol Fonksiyonu	Ailem	136	72,10	23,53	23,574	0,000
		Arkadaşlarım	90	64,41	27,40		
		Yalnız	74	59,12	24,50		
	Mental Sağlık	Ailem	136	81,62	33,20	12,365	0,040
		Arkadaşlarım	90	65,69	38,11		
		Yalnız	74	71,60	40,02		
	Zindelik	Ailem	136	62,17	38,25	11,236	0,007
		Arkadaşlarım	90	49,16	40,41		
		Yalnız	74	47,14	13,95		
	Ağrı	Ailem	136	77,37	16,32	19,521	0,010
		Arkadaşlarım	90	55,87	14,44		
		Yalnız	74	62,62	17,15		
	Genel Sağlık	Ailem	136	77,49	17,41	22,322	0,006
		Arkadaşlarım	90	66,97	14,12		
		Yalnız	74	43,89	13,52		
Covid 19	Korku ve Kaygı	Ailem	136	48,22	14,81	7,327	0,000
		Arkadaşlarım	90	42,25	11,73		
		Yalnız	74	24,36	,69		
	Şüphe	Ailem	136	49,23	,86	8,654	0,001
		Arkadaşlarım	90	41,55	,91		
		Yalnız	74	36,12	,83		

• Anova

Tabloda araştırmada kullanılan ölçeklerin yaşama değişkenine göre dağılımı ve karşılaştırması görülmektedir. Tablo analiz edildiğinde aile yanında yaşamını sürdüren grubun arkadaşlarla ve yalnız yaşayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Tabloda yaşama değişkeni ile bütün alt boyutlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

Tablo 5: Ölçek Puanlarının Sınıf Düzeyine Göre Değişimi

Ölçekler	Sınıf		N	Ort.	S.S.	t	p
SF-36 Kısa Form Ölçeği	Fiziksel Fonksiyon	1	184	54,98	31,01	0,822	0,399
		2	116	43,57	21,32		
	Sosyal Fonksiyon	1	184	64,24	25,92	1,344	0,019
		2	116	52,02	22,98		
	Fiziksel Rol Fonksiyonu	1	184	40,49	38,01	1,931	0,043
		2	116	33,87	40,93		
	Emosyonel Rol Fonksiyonu	1	184	64,86	14,86	0,852	0,000
		2	116	57,65	21,81		
	Mental Sağlık	1	184	54,02	48,92	1,230	0,006
		2	116	43,07	81,03		
	Zindelik	1	184	80,14	38,81	1,630	0,175
		2	116	69,06	56,94		
	Ağrı	1	184	77,14	81,06	0,944	0,399
		2	116	63,54	61,21		
Covid 19	Genel Sağlık	1	184	72,33	20,91	1,611	0,010
		2	116	31,11	24,89		
	Korku ve Kaygı	1	184	34,24	11,92	1,239	0,001
		2	116	32,98	9,87		
	Şüphe	1	184	32,58	12,71	0,995	0,000
		2	116	26,66	13,82		

• Bağımsız t test

Tabloda araştırmada kullanılan ölçeklerin sınıf düzeyi değişkenine göre dağılımı ve karşılaştırması görülmektedir. Tablo analiz edildiğinde sınıf düzeyi 1 olan grubun puan ortalamalarının sınıf düzeyi 2 olana göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Tabloda yaşama değişkeni ile **Sosyal Fonksiyon, Fiziksel Rol Fonksiyonu, Emosyonel Rol Fonksiyonu, Mental Sağlık, Genel Sağlık, Korku ve Kaygı ve Şüphe** alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

Tablo 6: Ölçek Puanlarının Öğretim Türüne Göre Değişimi

Ölçekler	Öğretim Türü		N	Ort.	S.S.	t	p
SF-36 Kısa Form Ölçeği	Fiziksel Fonksiyon	Örgün Öğretim	176	22,28	31,14	0,794	0,524
		İkinci Öğretim	124	59,12	20,91		
	Sosyal Fonksiyon	Örgün Öğretim	176	34,06	10,93	0,765	0,368
		İkinci Öğretim	124	63,03	21,41		
	Fiziksel Rol Fonksiyonu	Örgün Öğretim	176	34,95	41,01	0,481	0,870
		İkinci Öğretim	124	45,01	30,78		
	Emosyonel Rol Fonksiyonu	Örgün Öğretim	176	65,12	20,83	0,154	0,654
		İkinci Öğretim	124	78,70	24,54		
	Mental Sağlık	Örgün Öğretim	176	52,72	11,09	0,542	0,703
		İkinci Öğretim	124	69,65	20,41		
	Zindelik	Örgün Öğretim	176	54,55	23,39	0,483	0,421
		İkinci Öğretim	124	63,42	31,16		
	Ağrı	Örgün Öğretim	176	66,48	43,98	0,658	0,384
		İkinci Öğretim	124	73,22	76,68		
Covid 19	Genel Sağlık	Örgün Öğretim	176	50,56	19,74	0,820	0,712
		İkinci Öğretim	124	56,93	16,49		
	Korku ve Kaygı	Örgün Öğretim	176	38,35	21,85	0,811	0,673
		İkinci Öğretim	124	46,10	14,57		
	Şüphe	Örgün Öğretim	176	37,82	,68	0,587	0,433
		İkinci Öğretim	124	44,50	,84		

• Bağımsız t test

Tabloda araştırmada kullanılan ölçeklerin öğrenim türü değişkenine göre dağılımı ve karşılaştırması görülmektedir. Tablo analiz edildiğinde öğrenim türü ikinci öğretim olan grubun puan ortalamalarının örgün öğretim gören gruptan daha yüksek olduğu görülmektedir. Tabloda öğrenim türü değişkeni ile ölçek alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmektedir.

Tablo 7: Ölçek Puanlarının Medeni Duruma Göre Değişimi

Ölçekler	Medeni Durum		N	Ort.	S.S.	t	p
SF-36 Kısa Form Ölçeği	Fiziksel Fonksiyon	Evli	60	44,02	20,51	0,106	0,912
		Bekâr	240	41,75	18,50		
	Sosyal Fonksiyon	Evli	60	33,12	38,33	1,421	0,002
		Bekâr	240	25,14	34,32		
	Fiziksel Rol Fonksiyonu	Evli	60	64,26	14,27	3,426	0,512
		Bekâr	240	56,06	22,65		
	Emosyonel Rol Fonksiyonu	Evli	60	53,01	19,79	2,365	0,102
		Bekâr	240	42,53	16,74		
	Mental Sağlık	Evli	60	53,34	38,98	3,452	0,000
		Bekâr	240	41,47	33,78		
	Zindelik	Evli	60	54,13	16,03	2,896	0,003
		Bekâr	240	43,26	14,54		
	Ağrı	Evli	60	53,17	14,97	4,032	0,570
		Bekâr	240	33,14	11,02		
Genel Sağlık	Evli	60	63,06	22,41	1,325	0,154	
	Bekâr	240	52,12	20,18			
Covid 19	Korku ve Kaygı	Evli	60	48,14	22,43	2,366	0,000
		Bekâr	240	31,29	19,49		
	Şüphe	Evli	60	52,14	27,64	3,251	0,004
		Bekâr	240	47,82	21,72		

• Bağımsız t test

Tabloda araştırmada kullanılan medeni durum değişkenine göre dağılımı ve karşılaştırması görülmektedir. Tablo analiz edildiğinde medeni durumu evli olan grubun puan ortalamalarının bekar gruptan daha yüksek olduğu görülmektedir. Tabloda medeni durum değişkeni ile **Sosyal Fonksiyon, Mental Sağlık, Zindelik, Korku ve Kaygı, Şüphes** ölçek alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

Tablo 8: Covid-19'a Bağlı Psikolojik Sıkıntı Ölçeğinin Yaşam Kalitesi Ölçeği Üzerine Etkisi

Model	Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişkenler	R ²	β	t	F
Model-1	Korku ve Kaygı	Fiziksel Fonksiyon Sosyal Fonksiyon Fiziksel Rol Fonksiyonu Emosyonel Rol Fonksiyonu Mental Sağlık Zindelik Ağrı Genel Sağlık	,509	,063 ,065 ,221 ,555 165 ,162 -,041 ,382	,690 ,586 1,824* 5,515** 2,427* 1,933* -,461 5,189**	29,618**
Model-2	Şüphe	Fiziksel Fonksiyon Sosyal Fonksiyon Fiziksel Rol Fonksiyonu Emosyonel Rol Fonksiyonu Mental Sağlık Zindelik Ağrı Genel Sağlık	,785	-,044 ,075 ,912 ,127 ,058 ,032 ,257 ,438	-,887 1,223 13,142** 2,425* 2,391* 1,309* 675 4,683**	158,234**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Model 1 Çizelge'de araştırmada yer alan meslek yüksekokulu öğrencilerinin Covid-19'a bağlı psikolojik sıkıntı ölçeği alt boyut puanına, yaşam kalitesi ölçeği alt boyutlarının etkisi çoklu regresyon analizi ile araştırılmıştır. Buna göre yaşam kalitesi ölçeği alt boyutları, Korku ve Kaygı alt boyutu faktörünün yaklaşık %51'ini açıklamaktadır ($R^2 = ,509$). Bağımlı değişken ile tahmin değişkeni için kurulacak regresyon modeli (model-1) istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=29,618$, $p=0,000$). Model 1 yer alan bağımsız değişkenlerden Fiziksel Rol Fonksiyonu ve Emosyonel Rol Fonksiyonu katsayısı bağımlı değişkeni pozitif yönde ($,221;555$) ve istatistiksel olarak anlamlı etkilemiştir ($t=1,824$; $t=5,515$). Bağımsız değişkenlerden Mental Sağlık, Zindelik ve Genel Sağlık katsayıları bağımlı değişkeni pozitif yönde ($,166;161;383$) ve istatistiksel olarak anlamlı etkilemiştir ($t=2,437$; $t=1,933$; $t=5,179$).

Model 2 Yaşam Kalitesi Ölçeği alt boyutları, şüphe faktörünün yaklaşık %79'unu açıklamaktadır ($R^2 = ,785$). Bağımlı değişken ile tahmin değişkeni için kurulacak regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=158,234$, $p=0,000$). Modelde yer alan bağımsız değişkenlerden Fiziksel Rol Fonksiyonu Emosyonel Rol Fonksiyonu katsayısı bağımlı değişkeni pozitif yönde ($,912;127$) ve istatistiksel olarak anlamlı etkilemiştir ($t=13,142$;

$t=2,425$). Modelde yer alan bağımsız değişkenlerden Rol Fonksiyonu, Emosyonel Rol Fonksiyonu, Mental Sağlık, Zindelik katsayıları bağımlı değişkeni pozitif yönde ($.912;438;127;058;032;438$) ve istatistiksel olarak anlamlı etkilemiştir ($t=13,142; t=2,425, t=2,391; t=1,309; t=4,683$).

TARTIŞMA

Pandemi döneminde görülebilen psikolojik belirtiler literatürde anksiyete, korku, panik atakları, huzursuzluk, gerginlik, çaresizlik, psikolojiye bağlı bedensel ağrılar, ölüm korkusu, değersizlik, suçluluk, isteksizlik, uykusuzluk, öfke, tükenmişlik ve yalnızlık hissi olarak belirtilmektedir (Bahar 2020). Çalışmalarda Covit 19'a bağlı psikolojik sıkıntılar incelenmiş ve izolasyonda olan bireylerin depresyon, kaygı ve öfke gibi psikolojik sorunlar yaşadıkları gösterilmiştir (Huremović D.2019). Literatürde yapılan bir çalışmada fiziksel kısıtlama sonucu oluşan yalnızlığın ve sosyal izolasyon'un hem psikolojik hem de fiziksel sağlığı negatif yönde etkilediği belirtilmiştir. (Leigh-Hunt N et al. 2017). Pandemi sürecinde fiziksel hareketliliğin azalması, evde kalış sürelerinin uzaması,, eğitimin okuldan online sisteme kayarak evlerde yapılması, 20 yaş altı ve 65 yaş üstü vatandaşlara sokağa çıkma kısıtlamalarının getirilmesi günlük yaşam aktivite ve kalitesini de olumsuz etkilemiştir (Huang Y.,2020).

Öz Ceviz ve ark. nın (2020) üniversite öğrencilerine yapmış olduğu çalışmada erkek öğrencilerde kaygı düzeyi kadın öğrencilere göre daha düşük bulunduğu, ailelerinin yanında olma durumunun kaygı düzeylerini etkilemediği tespit edilmiştir. Ekizler (2020)' in yapmış olduğu çalışmada kadınların COVID-19 kaynaklı sağlık ile ilgili kaygı düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatür taramasında elde edilen sonuçlarda kadın cinsiyetine sahip olanların daha kaygılı oldukları belirtilmiştir (Duan ve Zhu, 2020; Şahin, vd., 2020; Göksu ve Kumcağız. 2020).Bizim çalışmamızda da araştırmaya katılan kadınların erkeklerden daha fazla psikolojik sıkıntılarının olduğu görülmektedir; ancak aile ile yaşayan bireylerde psikolojik sıkıntının fazla olduğu ve yaşam kalitesini daha fazla etkilediği tespit edilmiştir. Çalışmamızdan aile yanında yaşamını sürdüren grubun arkadaşlarla ve yalnız yaşayan gruba göre daha yüksek korku ve şüphe yaşadığı tespit edilmiştir (Tablo 4). Bu durumun pandemi sürecinden ve yakınlarını kaybetme korkusundan dolayı olabileceği düşünülmektedir. Şahin (2021) 'in pandemi sürecinin kadın üniversite öğrencileri üzerindeki etkileri ile ilgili yaptığı çalışmada kadın öğrencilerin hem ders yüklerinin olması hem de ev içi yükümlülüklerinin olması gündelik yaşamlarını ciddi oranda etkilediği, pandeminin yarattığı endişeye bu sorumlulukların da eklenmesi psikolojik sıkıntıları arttırdığı tespit edilmiştir. Öz Ceviz ve ark nın (2020) yaptığı çalışmada katılımcıların tüm yaş aralıklarında sürekli kaygı durumu görüldüğü belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise 17-24 yaş grubu bireylerde

psikolojik sıkıntıların daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatür taramasında yapılan diğer çalışmalarda 24 yaş ve üzerinde olan bireylerde psikolojik sıkıntıların yüksek olduğu görülmektedir (Memiş Doğan ve Düzel, 2020). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda bu durumun Sosyal Fonksiyon, Fiziksel Rol Fonksiyonu, Mental Sağlık, Emosyonel Rol Fonksiyonu, Genel Sağlık, Korku, Fiziksel Fonksiyon, Kaygı ve Şüphe ile ilişkisi olduğu görülmektedir (Tablo 2). 17-24 yaş grubu bireylerde bu durumun pandemiyle üniversite sıralarında karşılaşmaları, uzaktan eğitimde yaşadıkları güçlükler, motivasyon düzeylerini olumsuz etkilemesi psikolojik sıkıntıları daha da arttırdığı düşünülmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda 1.sınıfta okuyan öğrencilerin psikolojik sıkıntıları 2.Sınıfta okuyan öğrencilere göre yüksek bulunmuştur. Öğrencilerin yaşam kalitesini de belirlediğimiz çalışmamızda 1. Sınıf öğrencilerinin sosyal ve fiziksel yönden, emosyonel durumdan, korku, kaygı ve şüphenin yaşam kalitelerini etkilediği belirlenmiştir (Tablo 5) Öğrencilerin üniversite ortamını evde yaşamaları, üniversite arkadaş ortamından uzak kalmaları, öğrenim hayatlarının büyük kısmını belirsizlik ve uzaktan eğitimle okumaları öğrencilerin kaygı seviyesini artırmıştır. Memiş Doğan ve Düzel (2020) öğrencilerin kaygı düzeylerini ele aldığı çalışmalarında lisans öğrencilerinin kaygı düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda 2.Öğretimlerin ve evli olanların yaşadığı psikolojik sıkıntılar 1.Öğretimlere göre daha yüksek bulunmuştur(Tablo 6). Derslerin geç saatlerde bitmesi, uyku kalitesinin olumsuz yönde etkilenmesi, evdeki rollerinin okul hayatını etkilemesinin kaygı ve diğer psikolojik sorunlara neden olabileceği düşünülmektedir. Literatürde yaptığımız taramada öğretim türüyle ilgili bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonucuna göre COVID-19'un meslek yüksekokulu öğrencilerinde psikolojik sıkıntıya neden olduğu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir. Meslek yüksekokullarında okuyan öğrencilere ruh sağlığını koruyucu önlemlerin alınması psikososyal destek uygulamalarının üniversitelerde yaygınlaştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Bahar A., Çuhadar D., Bahar G.. Covid-19 Pandemisi: Karantina ve İzolasyon Sürecinde Ruh Sağlığı. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2020; 7(2): 42-48
- Duan, L. ve Zhu, G. (2020). Psychological interventions for people affected by the Covid-19 epidemic. *The Lancet*, 7(4), 300-302.
- Ekizler, H. (2020). The Effect of Mental Well-Being on Covid-19 Related Anxieties. *Journal of Current Researches on Business and Economics*, 10 (2), 173-186.
- Fazeli S. Zeidi I.M., Lin C.Y. et al. Depression, anxiety, and stress mediate the associations between internet gaming disorder, insomnia, and quality of life during the COVID-19 outbreak. *Addict Behav Rep.* 2020 Dec; 12: 100307. Published online 2020 Oct 22. doi: 10.1016/j.abrep.2020.100307
- Göksu, Ö. ve Kumcağız, H. (2020). Covid-19 Salgınında bireylerde algılanan stres düzeyi ve kaygı düzeyleri. *Electronic Turkish Studies*, 15(4), 463-479.
- Huang Y, Zhao N. Generalized Anxiety Disorder, Depressive Symptoms and Sleep Quality During COVID-19 Outbreak in China: A Web-based Cross-sectional Survey. *Psychiatry Res.* 2020; 288:112954.
- Huremović D. Mental Health of Quarantine and Isolation, in D. Huremović (Ed.), *Psychiatry of Pandemics, A Mental Health Response to Infection Outbreak.* Switzerland: Springer; 2019
- Kaparounaki C.K., Patsali M.E. et al. University students' mental health amidst the COVID-19 quarantine in Greece. *Psychiatry Res* 2020 Aug;290:113111. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113111. Epub 2020 May 19.
- Köksal, O. Yaşam Kalitesi ve Yaşam Doyumu: Üniversite Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma, (ed) Doğan S. (içinde) Yaşam Doyumu, Seçme Konular, 2015, Nobel Yayınevi.s: 23-33
- Leigh-Hunt N, Baggeley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, Caan W. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health.* 2017; 152: 157-171
- Maher J. P., Hevel D.J., Reifsteck E.J. Drollette E.S. Physical activity is positively associated with college students' positive affect regardless of stressful life events during the COVID-19 pandemic. *Psychol Sport Exerc.* 2021 Jan; 52: 101826. Published online 2020 Oct 17. doi: 10.1016/j.psychsport.2020.101826
- Memiş Doğan, M. ve Düzel, B. (2020). Covid-19 özelinde korku-kaygı düzeyleri. *Electronic Turkish Studies*, 15(4), 739-752.
- Öz Ceviz, N., Tektaş N., Basmacı G. ve Tektaş, M. (2020). Covid 19 pandemi sürecinde üniversite öğrencilerinin kaygı düzeylerini etkileyen değişkenlerin analizi. *Uluslararası Eğitim Araştırmacıları Dergisi*, 3(2), 312-329

- Şahin, T., Aslaner, H., Eker, O. O., Gökçek, M. B. ve Doğan, M. (2020). A questionnaire study effect of COVID-19 pandemic on anxiety and burnout levels in emergency healthcare workers. *International Journal of Medical Science and Clinical Invention*, 7(9), 4991- 5001.
- Uluslararası Bilim Derneği. Covid-19 Pandemisi'nin Yaşam Kalitesine Etkisi: 30 Mart -5 Nisan 2020 (İstanbul, Ankara, Konya İlleri Örneği).
- Van de Velde S., Buffel V., Bracke P., Van Hal G., M Somogyi N. et al. The COVID-19 International Student Well-being Study. *Scand J Public Health*. 2021 Feb;49(1):114-122. doi: 10.1177/1403494820981186. Epub 2021 Jan 7
- World Health Organization [WHO],2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/>. Erişim tarihi: 14.03.2021
- Zhai Y., Du X. Addressing collegiate mental health amid COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*. 2020 Jun;288:113003. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113003. Epub 2020 Apr 17.

Bölüm 53

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ
DİYABETLİ HASTALAR İLE DİYABETLİ
OLMAYAN HASTALARIN İYİLEŞME
ORANLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Zeynep AKYOL¹

¹ zeynep.akyol@sisli.edu.tr İstanbul Şişli Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Radyoterapi Programı, İstanbul, Türkiye ORCID:0000-0001-7267-1872

GİRİŞ

Dünya genelinde diyabet hasta sayısı son 20 yılda iki katından fazla bir artış olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda Tip-2 diyabetin gençlerde ve çocuklarda görülme oranı oldukça endişe verici bir hal almıştır. Normal sağlıklı insanlarda kandaki glikoz oranının normal değerlerde tutulma metabolizması insülin hormonu tarafından düzenlenir. İnsülin hormonu insülin geni tarafından salınır. İnsülin geni pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden eksprese edilir. Beta hücrelerinin yağ metabolizması düzenlenmesinde de görevli olduğu bilinmektedir. Yağ doku kitlesinin aşırı artmasına obezite denir. Genelde insülin direncine obezitenin neden olduğu bilinmektedir (Solymoss BC ve arkadaşları, 2003). Bu yüzden obezite insülin direncinin en sık nedeni olarak bilinir. Yağ doku artışının tetiklediği İnsülin hormonu direnci tüm dünyada etkili, her yaş, cins ve ırktan milyonlarca kişiyi etkileyen diyabet hastalığına neden olur (Haffner S ve arkadaşları, 2003).

Diyabet, pankreasın yeterli insülin üretmemesi ya da üretilen insülinin hedef dokuda görevini yapamaması sonucunda kandaki glikoz seviyesinin düşürülememesine bağlı olarak kan şekerinin artması olarak tanımlanır. İnsülinin görevi kalp ve çizgili kaslardaki yağ hücrelerinde bulunan GLUT4 geni üzerinden glikoz geçişini sağlamaktır. GLUT4 genindeki mutasyon diyabet hastalığına neden olur (Almind Kan ve arkadaşları, 2001). Vücut hücrelerimizin yağ artışının yanında oksidatif strese maruz kalması insülin üretilmesi için gerçekleşecek olan sinyal iletiminde inhibisyona neden olur (McMurray F ve arkadaşları, 2016). İnsülin direncinin tedavi edilmediği durumlarda kardiyovasküler sistem hastalıkları riski artar (Hollenbeck C ve arkadaşları, 1987).

İnsülin direncinin yapılan bir çok araştırmaya göre meme kanseri (Brunning PF ve arkadaşları, 1992), prostat kanseri (Ma J ve arkadaşları, 2008) ve endometrium kanseri (Wang Y ve arkadaşları 2012) gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler ve kanser hastalıklarının yanında insülin direncine bağlı olarak vücutta enfeksiyon gelişiminin arttığı da bilinmektedir (Jeon CY ve arkadaşları, 2012, Cuschieri S ve arkadaşları, 2020).

Genel olarak insanlarda ve hayvanlarda üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olan koronavirüs (Covid-19) 2019 yılının aralık ayında Çin Halk Cumhuriyetinin Wuhan kentinde yarasalardan (alfa ve beta cinsleri) bulaşarak insanlarda pnömoni olguları ile gündeme geldi ve çok kısa bir süre içerisinde tüm dünyada hızlı bir salgın hastalık haline dönüştü. Bu yüzden covid-19 üzerine birçok çalışma yapılmaya başlandı çünkü SARS ve MERS gibi virütik salgınlar dünya sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır.

Dünyanın farklı bölgelerindeki bilim insanları tarafından covid-19 enfeksiyonu hastalığının tedavisini bulmak ve geliştirmek için aşı çalışmalarına devam etmektedir. Daha önce dünya sağlığını olumsuz yönde etkileyen SARS ve MERS’de de diyabet hastalığı enfeksiyonel hastalığın seyrinin kötüleşmesinde ilişkili hastalıklardan biri olduğu görülmüştür (Wan Y ve arkadaşları, 2020).

Diyabetli bireylerde anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ekspresyonu azalmıştır. Bu enzim, akciğerler, pankreas, böbrekler, vasküler sistem ve bağırsak endoteli gibi birçok organda bulunan bir enzimdir. Bu enzim normal fizyolojide antienflamasyon ve antioksidasyon gibi önemli bir role sahiptir (Pal R ve arkadaşları, 2020). Diyabet hastalarında bu fizyoloji bozulduğu için covid-19 ile enfekte olan bireylerde akut solunum sıkıntısı gibi ciddi akciğer hasarı ile mortalite oranını arttırmaktadır.

Covid-19 hedef hücelere akciğer, böbrek ve kan damarlarındaki epitelyal hücreleri üzerinde eksprese edilen ACE2’ye bağlanarak hücreye girer. ACE inhibitörü veya reseptör blokeri ile tedavi edilen diyabet hastalarında ACE2 ekspresyonu artar (Wan Y ve arkadaşları, 2020). ACE2’nin artmasına bağlı olarak covid-19 virüsünün hücreye giriş yollarının arttığı düşünülüyor.

MATERYAL VE METOT

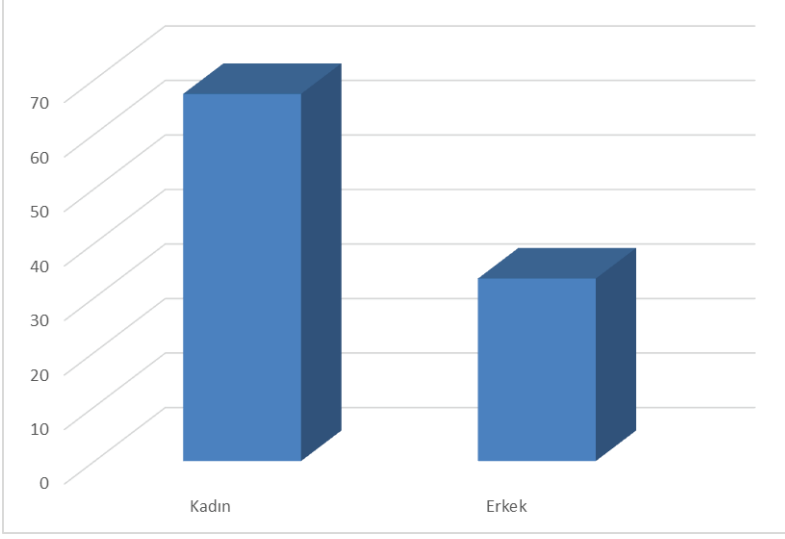
Araştırmamız için gerekli kuramsal temeli oluşturabilmek için amacımıza uygun literatür taraması yapıldı ve araştırma konumuz için veri elde edebilmek amacıyla 10 sorudan oluşan bir anket formu hazırlandı. Hazırlanan anket çalışmamız 23 aralık 2020 ile 31 aralık 2020 tarihleri arasında Şişli Meslek Yüksek Okulu öğrencilerine elektronik ortamda uygulanmıştır.

Anket çalışması Şişli Meslek Yüksek Okulundaki toplam 4000 öğrencinin 497’sine uygulanmıştır. Bu sayı evrenin % 12.46’sını oluşturmaktadır. Çalışmanın örnekleri ‘rastgele tabakalı örnekleme’ tekniği ile belirlenmiştir.

Araştırmanın amaçları arasında yer alan sorulara öğrencilerin verdiği cevaplar doğrultusunda en etkin değişkeni belirlemek için Khi kare Testi (χ^2) kullanılmıştır. Bu test verilen cevapların birbirlerinden istatistiksel açıdan anlamlı sayılacak derecede farklı olup olmadığını ortaya koymaktadır (Arıcı, 2001).

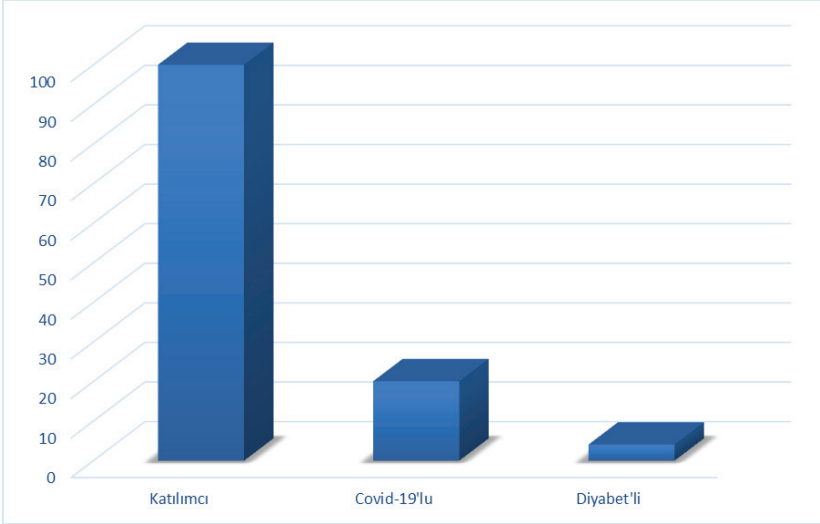
SONUÇLAR

Diyabet hastalığına sahip kişilerin diyabetli olmayan covid-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalara göre iyileşme oranlarının karşılaştırılması amacı ile 497 kişinin katılımı ile yaptığımız online anket çalışmamızda katılımcıların 332’si kadın, 165’inin ise erkek olduğu belirlenmiştir.



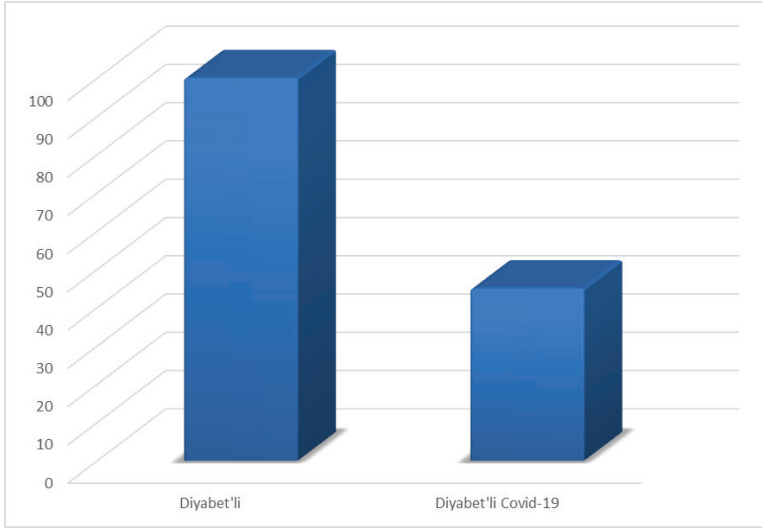
Şekil 1: Anket çalışmamıza katılan katılımcıların cinsiyet oranları.

Anket çalışmamıza katılan 497 kişinin 20'sinin diyabet hastası, 99 tanesinin ise covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olduğu belirlenmiştir.



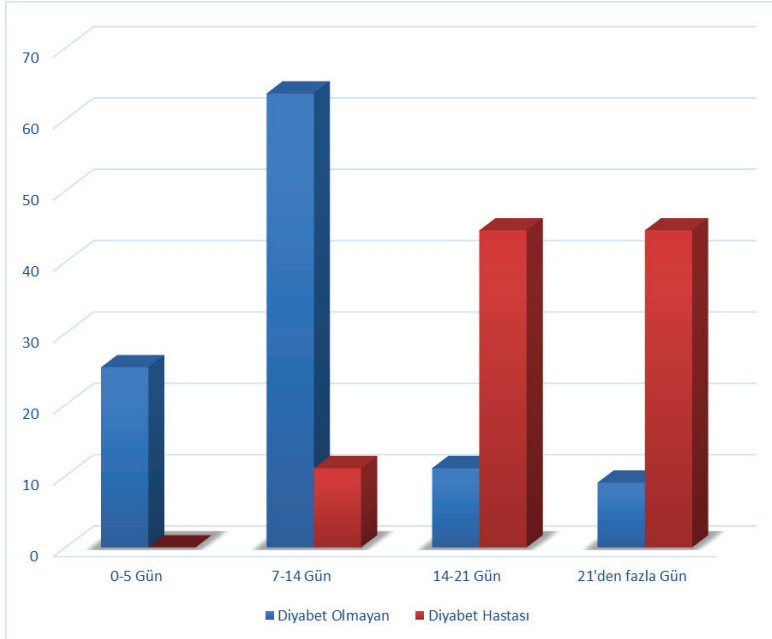
Şekil 2: Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların ve Diyabet hastalarının oranları.

Covid-19 enfeksiyonunun birçok kronik hastalık ile ilişkili olduğunu kanıtlayan çalışmalardan yola çıkarak diyabetli hastalardaki enfeksiyona yakalanma oranına baktığımızda ise 20 diyabetli hastasının 9 tanesinin covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olduğu görülmüştür.



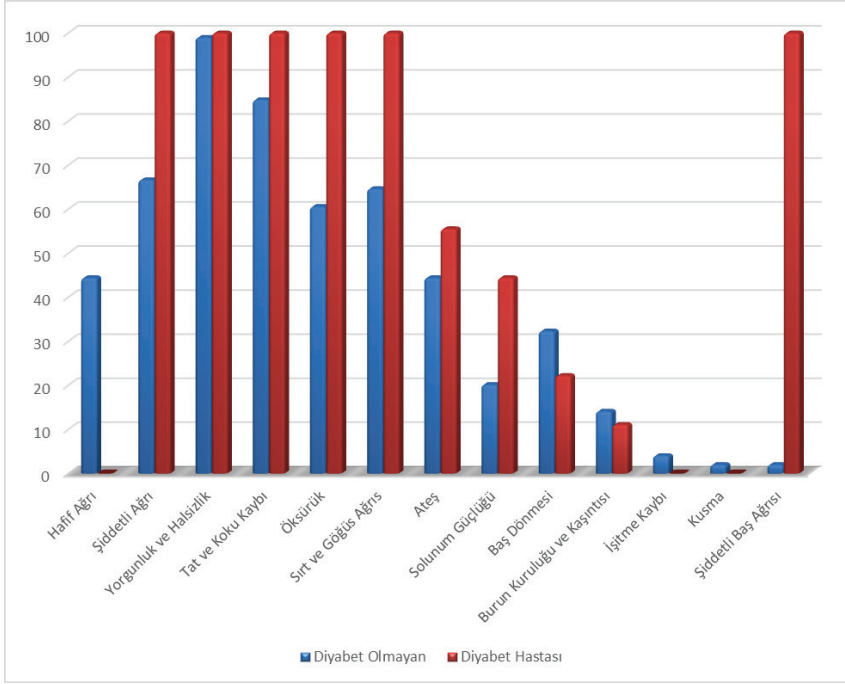
Şekil 3: Diyabetli Hastaların Covid-19 enfeksiyonu hastalığına yakalanma oranları.

İnsülin direncinin diyabet hastalarında enfeksiyon gelişimini arttırdığı için, diyabetli hastaların covid-19 enfeksiyonunu atlama sürelerinin diyabetli olmayan hastalara göre karşılaştırılmasını yaptık ve diyabet hastalığının covid-19 enfeksiyonunu atlama süresini uzattığını belirlemiş olduk.



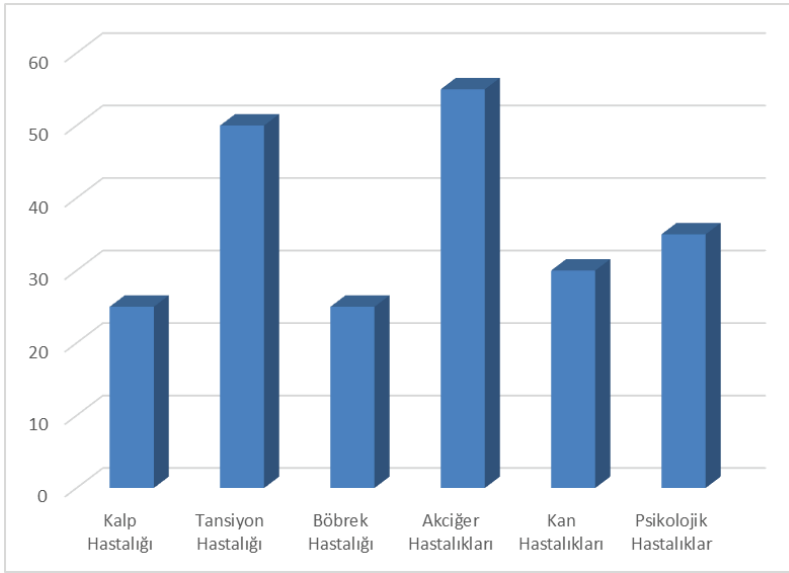
Şekil 4: Diyabetli hastaların diyabetli olmayan covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalara göre iyileşme oranlarının karşılaştırılması.

Covid-19 enfeksiyonunun mortalitesini (1 milyon üzerinde) arttıran kronik hastalıklardan olan diyabet sadece mortalite de değil enfeksiyona bağlı ateş, öksürük, halsizlik, nefes darlığı, ağrı, tat ve koku kaybı gibi belirtilerin şiddetinin de artmasına neden olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5: Covid-19 enfeksiyonu geçiren diyabetli ve diyabetli olmayan hastalarda görülen belirti bulgu şiddetlerinin karşılaştırılması.

Yapılan birçok çalışmada kronik hastalığa sahip bireylerde covid-19 enfeksiyonunun ölüm oranlarının kronik hastalığa sahip olmayanlara oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda yaptığımız çalışmada çalışmamıza katılan diyabet hastalarının diyabetin dışında kalp, tansiyon, böbrek, kan ve psikolojik hastalıklar gibi birden fazla kronik hastalığa sahip oldukları belirlenmiş oldu.



Şekil 6: Anket çalışmamıza katılan diyabet hastası katılımcıların sahip oldukları kronik hastalıkların oranları.

TARTIŞMA

Sonuç olarak yapılan birçok çalışmada kronik hastalığa sahip bireylerde covid-19 enfeksiyonunun ölüm oranlarının kronik hastalığa sahip olmayanlara oranla daha fazla olduğu ve genelde ölüm nedenlerinin pıhtılaşma gibi etkenlerden kaynaklandığı bilinmektedir. Diyabet hastalığının Tip2 formunun da pıhtılaşmaya neden olduğu biliniyor. Diyabet hastalığı enfeksiyonel hastalıkların seyrini ağırlaştırıyor. Bu bilgiye dayanarak yaptığımız anket çalışmasında anketimize katılan diyabet hastalarının covid-19 enfeksiyonu hastalığına yakalanma oranları ve iyileşme sürelerinin diyabetli olmayan hastalara oranla daha fazla olduğunu belirlemiş olduk. Öte yandan diyabetli covid-19 enfeksiyonu hastalarında görülen enfeksiyon sık ve daha seyrek görülen belirtilerin seyrinde daha da ağırlaştığını belirlemiş olduk. Bu yüzden; diyabetik hastaların takibinin yapılması covid-19 enfeksiyonu hastalığının seyrini olumlu yönde etkileyeceğini düşünüyoruz. Çünkü Diyabet hastalarında COVID-19 enfeksiyonu artmış mortalite ile ilişkilidir. Diyabet hastaları ve özellikle birden fazla kronik hastalığa sahip olan kişiler, covid-19 enfeksiyonu için sosyal izolasyon ve diğer önleyici tedbirlere uymaları konusunda uyarılmalıdır.

TEŞEKKÜRLER

Bu anket çalışmasında bana yardımcı olan bütün katılımcı öğrencilerime, manevi yönden destek olan hocalarıma, Şişli Meslek Yüksek Okulu bünyesinde bulunan yöneticilerime ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

KAYNAKÇA

1. Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type 2 diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7:277-9.
2. Arıcı, Hüsnü. İstatistik: Yöntemler ve Uygulamalar, Ankara: Mteksan, 2001
3. Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *Diabetes*. 2020;347-348.
4. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;1932296820924469.
5. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-550.
6. Brunning PF, Bonfrer JM, Von Noord PA, Hart A, de Jong Bakker M. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1992;21:52(4):511-16.
7. Cansu DU, Korkmaz C. Hypoglycaemia induced by hydroxychloroquine in a non-diabetic patient treated for RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):378-379.
8. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications*. 2020;107637
9. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9:575.
10. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011.
11. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):867-869
12. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
14. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3319.
15. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-212.
16. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;30:108(13):1541-5.
17. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):419-423.
18. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:154217.

19. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
20. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
21. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayed ER, Miller JW. *Helicobacter Pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes care* 2012;35:520-25.
22. Kar P, Jones KL, Horowitz M, et al. Management of critically ill patients with type 2 diabetes: The need for personalised therapy. *World J Diabetes.* 2015;6(5):693-706.
23. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13034.
24. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: An appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;1-13.
25. Kaye SM, Pietiläinen KH, Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Kaprio J, Yki-Järvinen H, et al. Obesity-related derangements of coagulation and fibrinolysis: A study of obesity- discordant monozygotic twin pairs. *Obesity.* 2012;20:88-94.
26. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, Sorensen HT. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: A population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2251-2257.
27. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;10.1111/dom.14057.
28. Ma J, Li H, Giovanucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL, et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C peptide concentration and prostate cancer. Specific mortality in men with prostate cancer; a long term survival analysis. *Lancet oncology* 2008;9:1039-47.
29. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: Unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e33213321.
30. McMurray F, Patten DA, Harper ME. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity-Recent Findings and Empirical Approaches. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11):2301-2310.
31. Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2012-9.
32. Mukhtar S, Mukhtar S. Mental health and psychological distress in people with diabetes during COVID-19. *Metabolism.* 2020;108:154248.
33. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132.

34. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: Disease Management-People. Wien Klin Wochenschr. 2020;1-6.
35. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus EMC. *Nature*. 2013;495:251-254.
36. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
37. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-180.
38. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):241-246.
39. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):241-246.
40. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003;14:207-12.
41. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
42. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94(7):e00127-20.
43. Wang Y, Hua S, Tian W, Zhang L, Zhao J, Zhang H, et al. Mitogenic and anti-apoptotic effects of insulin in endometrial cancer are phosphatidylinositol 3-kinase. *Gynecologic Oncology* 2012;125:734-741.
44. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Situation Report -114. 13 May 2020. (Erişim tarihi: 25.05.2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332089>).
45. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648.
46. Yang JK1, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623e8.