



# YKU BÜLTENİ

## SLEEP BULLETIN

Yıl / Year: 2020 Haziran / June Cilt / Volume:1 Sayı / Number:2



# Uyku Bülteni

## Sleep Bulletin

**Editör** / Editor in Chief

Önder Öztürk  
Mustafa Saygın

**Yayın Türü** / Publication Type

Yerel Süreli Yayın / Local Periodicals

**Kapak-Dizgi** / Cover-Design

Dilara Pala Öztürk

**Yabancı Dil Danışmanı** / Advisory of Foreign Language

Işın Kürkçüoğlu

**İletişim** / Contact

Rahime ASLANKOÇ

Uyku Bülteni

Yayın Kurulu Sekreterliği  
32260 ISPARTA

**Telefon** : 0246 211 3606

**Faks** : 0 246 2112830

**E-mail** : [uykubulteni@gmail.com](mailto:uykubulteni@gmail.com)



Prof. Dr. Ahmet AKKAYA  
Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ  
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK  
Prof. Dr. Yüksel PEKER  
Prof. Dr. ÜNAL ŞAHİN  
Prof. Dr. Süleyman Hakan TUNA  
Prof. Dr. Mustafa TÜZ  
Prof. Dr. Vedat Ali YÜREKLİ  
Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU  
Dr. Öğr. Üyesi Faruk KILINÇ  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Çağdaş KUMBUL

Uyku Bülteni; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Uyku Bülteni; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi bir dergidir.

Uyku Bülteni Dergisi'nde; uyku bozuklukları ile ilgili klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

Uyku Bülteni Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

Uyku Bülteni Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelerine uyar (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

- Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.
- Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.
- Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik oranının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerektiğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, Uyku Bülteni Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara

geri verilir.

Uyku Bülteni Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Uyku Bülteni Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

### Makalenin yayına hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak: <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar. Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almalıdır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

### Ana belgenin yayına hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olgu sunumları için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD'de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullanımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla **4000 kelime** olmalı ve aşağıdaki baş-

lıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla **2000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla **5000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar en fazla **1000 kelime** olmalı ve aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

#### **Şekillerin ve tabloların yayına hazırlığı**

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

#### **Kaynaklar**

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta buldukları sırayla numaralandırılmalıdır. İki'den fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa, '(2-6)' gibi yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazmalıdır.

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

#### **Dergi için;**

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

#### **Kitap için;**

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### **Kitap bölümü için;**

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### **Web sitesi için;**

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### **Bildiriler için;**

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### **Tez için;**

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

#### **Geri Çekme veya Reddetme**

**Yazıyı Geri Çekme:** Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

**Yazı Reddi:** Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

#### **Kabul sonrası**

Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir. Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu iki hafta içinde sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir.

Yazarlar, makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlama- bilirler.

Sleep Bulletin is a journal published quarterly in March, June, September and December.

Sleep Bulletin is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Sleep Bulletin publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Sleep Bulletin has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization. An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.
- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.
- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Sleep Bulletin, authors accept

to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Sleep Bulletin requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download : <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Sleep Bulletin reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

#### Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at : <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author(s)'s name, title and institution, corresponder author's contact information, Name of the organization supporting the research)
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

#### Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the or-



der they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum **4000 words** and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum **2000 words** and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum **5000 words** and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should be maximum **1000 words** and should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

#### **Preparation of the Figures and Tables**

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system.
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.
- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should be embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be

listed at the end of the main document.

#### **References**

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)".

Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

For journals;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8.

For books;

Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

For book section;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy (38th Ed)* London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

For website;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. *Computerworld UK*. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

For conference proceeding;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

For Thesis;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

#### **Retraction or Reject**

Manuscript Retraction: For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration.

Manuscript Reject: The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

#### **AFTER ACCEPTANCE**

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

Efendim öncelikle çok mutluyum ve sevinçliyim. SDÜ Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıklarına uzman olarak aldığımız ve şu anda profesör olan kıymetli, çalışkan, fedakar öğretim üyemiz Prof. Dr. Önder Öztürk'ün Uyku Bülteni isimli dergiyi çıkarmasından çok müteessir oldum. Uyku Bülteni dergisi uzun uğraşlar ve titiz hazırlıklar, çalışmalar sonucu yayın hayatına kazandırılmıştır. Amacı uyku tıbbına bilimsel katkılarda bulunmaktır. Şahsen bu derginin ülkemize uyku tıbbında büyük katkılar sağlayacağına yürekten inanıyorum. Başta Prof. Dr. Önder Öztürk olmak üzere emeği geçen herkese en kalbi şükranlarımı sunarım. Saygı ve sevgilerimle

**Prof. Dr. Ahmet Akkaya**

SDÜ Tıp Fak. Göğüs Hast. AD Başk. ISPARTA

## Editörden,

Uyku geçmiş zamanlardan beri insanların merakını çekmiştir. Neden uyuduğumuz, uykuda tam olarak neler olduğu, uyku ile uyanıklık arasındaki farkın ne olduğu sorularına cevap aramış, cevap bulamadığına da “Nyx, Hipnoz, Thanatos, Morpheus, Phobetor, Phantasos” adını verdiği tanrılardan medet ummuştur. Uykunun ne olduğunu keşfetmek için girişilen çabaların tam olarak hangi tarihe, kime ya da hangi olaya dayandığı kesin olarak bilinmemektedir. Eski çağlardan başlayarak, 17. yüzyıla kadar geçen dönemde uykunun farklı kültür ve dönemlerde benzer şekillerde algılandığı fark edilmektedir.

Geleneksel Çin tıbbına göre uyku, vücutta ying ve yang dengesini sağladığı; ying azaldığı ve yang çoğaldığı zaman insan uyanıklık durumuna geçtiği, özellikle de geceleri ying çoğaldığı ve yang azaldığı zaman uyku döneminin başladığı anlatılmaktadır. Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi birçok düşünür uykunun fizyolojik temellerini atmak için çalışmıştır. 1834’te İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından yayınlanan “The Philosophy of Sleep” isimli kitapta; “ölüm ile uyanıklık arasında bir dönem” olarak tanımlanan uyku, uzun süre bu görüşe dayanılarak pasif bir süreç olarak değerlendirilmiştir. 17.yüzyılda yaşamış Thomas Willis “Cerebri anatome” adlı eserinde ilk kez huzursuz bacak sendromundan bahsetmiş. 18. yüzyılda kronobiyojoloji alanının geliştirilmesi ile sirkadiyen ritim hakkındaki bilgimiz artmıştır. Çevresel kronobiyojoloji ile uyku arasındaki ilişki, belirli beyin dalgalarının, belirli biyolojik ritimlere ait olmasıdır. Bu ait olma durumu, ancak 20. yüzyıla gelindiğinde Hans Berger tarafından aydınlatılabilmektedir. 1929 yılına gelindiğinde, Alman bir psikiyatrist olan Hans Berger, kafatası derisinin üstüne yerleştirdiği elektrotlarla, oğlunun beyninin elektrikselleşmesini kaydetmiş ve bu sayede, uyku ve uyanıklık durumlarındaki beyin dalgalarının birbirinden farklı olduğu keşfedilmiştir. 1937 yılında, ilk olarak Alfred Lee Loomis isimli araştırmacı, EEG’de uykunun 5 farklı aşaması olduğunu tanımlamış; bu tanımlama günümüzde NREM (non-REM dönemi)

olarak adlandırılmaktadır. 1952 yılında Nathaniel Kleitman ve öğrencisi Eugene Aserinsky uykudaki REM dönemini tanımlamışlar. 1959 yılında Dement ve Kleitman ilk kez 33 denekte 126 tane spontan gece uykusunu kaydederek, uykunun 90-120 dakikalık sıklulardan oluştuğunu evre 1 ile başlayıp REM uykusu ile sonlandığını göstermişler. 1963 yılında Richard Wurtman ve ekibi ise sirkadiyen ritmi belirleyen ve normal bir insanda yaklaşık olarak saat 23:00 ile 05:00 arası salgılanan bir hormon olan melatoninin epifiz bezinde ışığa duyarlı bir şekilde sentezlendiğini bulmuşlar.

1836’da Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımladığı uyku apne sendromu, bilimsel anlamda ilk kez 1956’da Burwell ve arkadaşları tarafından tanımlanmış. 1966 yılında ise, birbirinden habersiz olarak Fransa’da Gastaut, Tassinari ve Duran, Almanya’da ise Jung ve Kuhlo uyku apne sendromunu araştırmışlar. 1967’de ilk olarak Gastaut ve Lugaressi Bologna’da klinik uyku tıbbı toplantısını düzenleyerek, apne, insomni, narkolepsi ve parasomni konuları gündeme gelmeye başlamıştır. Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972’de Stanford Üniversitesi’nde uyku çalışmaları sırasında kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır. 1974 yılında Jerome Holland ilk kez tüm bir gece süren uyku kaydını alarak yaptıkları çalışmalarını “polysomnografi olarak isimlendirdi. 1975 yılında polisomnografi ilk kez sigorta kurumları tarafından ödenmeye başlamıştır. Aynı yıl uyku ile ilgili ilk dernek olan “Assosication of Sleep Disorder Center (ASDC)” kurulmuştur. Sleep dergisi yayın hayatına başlamıştır. 1979’da ASDC ve APSS (Assosication for the Psychophysiological Study of Sleep) 3 yıllık bir çalışma ile ilk kez uyku bozuklukları sınıflaması yapılmıştır.

1980’li yıllarda uyku ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bilgiler uyku ile ilgili ilk ders kitabı olan “Principles and Practie of Sleep Medicine” adlı kitapta yayınlandı. Teknolojideki gelişmeyle birlikte

uyku ile ilgili çalışmaların artmış ve günümüzde uyku bozuklukları ile ilgili 85 farklı hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıkların tedavileri ile ilgili tıbbi yöntemler ve cihazlar geliştirilmiştir.

1960 yıllarında Avrupa'daki uyku çalışmalarına Prof. Dr. Esat Eşkazan Lyon'da, Prof. Dr. Ayhan Arguner de Montpellier'de katılan ilk Türk bilim insanları olmuştur. Ancak ülkemiz için en değerli isimlerden biri ABD'deki en önemli 5 merkezden birinin direktörü olan Prof. Dr. İsmet Karacan'dır. Prof. Dr. İsmet Karacan'ın yanında eğitim gören Prof. Dr. Erbil Gözü-kırmızı 1985 yılında Prof. Dr. Hayrünnisa Denктаş'ın desteği ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde ve Prof. Dr. Hamdullah Aydın ise GATA'da ülkemizdeki ilk uyku merkezlerini açmışlardır. Uykuda solunum bozukluklarının önemli bir yer tutması nedeniyle Göğüs Hastalıkları uzmanları uyku çalışmaları ile ilgilenmeye başlamış. İlk laboratuvar 1994 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Prof. Dr. Oğuz Köktürk ve SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Doç. Dr. Sadık Ardıç tarafından kurulmuştur. Bunları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı ve diğerleri izlemiştir. Süleyman Demirel Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uyku çalışmaları ilk olarak poligrafı çalışmaları ile Prof. Dr. Ahmet Akkaya tarafından başlatılmış. 2005 yılından sonra kurulan uyku laboratuvarı ile uyku çalışmaları ivme kazanmıştır.

Uyku biliminin (???) ülkemizde hızlıca gelişmesi sonucunda ilk mesleki dernek olan Türk Uyku Tıbbı Derneği kuruldu. Türk Uyku Tıbbi Derneği'nin ilk çekirdeği Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Uyku Araştırmaları Derneği adıyla oluşturulmuş. 1997 yılında Bakanlar Kurulu kararı ile Türk Uyku Araştırmaları Derneği adını almıştır. Bundan sonraki dönemde, Türk Uyku Araştırmaları Derneği, bu tıp dalının ülkemizdeki en önemli ve katılımlı meslek ve bilimsel örgütü haline almış. 2007 yılında Türk Uyku Tıbbi Derneği olarak adı değiştirilmiştir. Göğüs hastalıkları ve psikiyatri, nöroloji, KBB ve diş hekimliğine kadar

multidisipliner birlikteliğin en yoğun yaşandığı, ülkemizde de bir bilim, hatta anabilim olmayı hak etmiş uyku biliminin ülkemizde hızlıca ilerlemesi sonucu 10 Haziran 2006 yılında UYKUDER'in kurulmasına sebep olmuştur.

Bu bağlamda; ülkemizde uyku biliminin gelişmesine katkı sağlayan tüm bilim insanlarına minnettarız. Bizim uyku bilimi ile ilgilenmemizi sağlayan ve bu yolda ilerlememizi teşvik eden Prof. Dr. Ahmet AKKAYA hocamıza da ayrıca teşekkür etmek istiyoruz. Onların atmış olduğu tohumlarla uyku bilimi ülkemizde gelişmeye devam etmekte, birçok uyku teknisyeni ve uzmanı yetişmektedir.

Ülkemizde uyku ile ilgili çalışmalarda bulunan tüm bilim insanlarına katkı sağlayacağını düşündüğümüz "Uyku Bülteni" dergimiz deneysel ve klinik alanda özgün çalışmaların, olguların ve denemelerin yer alacağı hakemli bilimsel bir dergi olarak yayın hayatına başlamıştır. Sizlerin katkıları ile ülkemizde uyku biliminin gelişmesine katkı sağlayacağına inanmaktayız.

Hayırlı olsun.....

**Prof. Dr. Önder Öztürk**

**Doç. Dr. Mustafa Saygın**

\* Gökçay B, Arda B. Tıp Tarihi Açısından Uyku ve Uyku Araştırmaları. Lokman Hekim Journal, 2013;3(1):70-78 ve Karadağ M, Ursavaş A. Dünyada ve Türkiye'de Uyku Çalışmaları. Akciğer Arşivi 2007; 8: 62-4 kaynaklarından yararlanılmıştır.

# | İçindekiler |

Araştırma	<b>Yoğun Bakım Ünitesinde alışanların Yorgunluk ve Uyku Kalitesi İlişkisi</b>	<b>32</b>
	Arzu Yalçın, Ülker Tunca, Dilek evik, Rahime Aslankoç, Mustafa Saygın	
	<b>Tıp Fakóltesi Pre-klinik Dönem Öğrencilerinde Yorgunluk ve Uyku Kalitesinin Durumu</b>	<b>38</b>
	Arzu Yalçın, Ülker Tunca, Mustafa Saygın	
Derleme	<b>Salgın Döneminde Bir Devlet Hastanesinde Sağlık alışanlarının Uyku Hijyeni</b>	<b>44</b>
	Yücel Kurt	
	<b>Uyku ve Bağışıklık Sistemi; Koronavirüse Karşı En İyi Silah</b>	<b>49</b>
	Ghsoon Ismael, Mustafa Saygın	
	<b>Koronavirüs (COVID-19) ve Sinir Sistemi; Bilinenlerin Ötesinde</b>	<b>58</b>
	Ayşegöl Yurt, Mustafa Saygın	

# Contents

Clinical Investigation	<b>The Relationship Between The Fatigue and Sleep Quality of The Workers in The Intensive Care Unit</b> Arzu Yalçın, Ülker Tunca, Dilek Çevik, Rahime Aslankoç, Mustafa Saygın	<b>32</b>
	<b>Fatigue and Sleep Quality Pre-clinical Term Students in Medical Faculty</b> Arzu Yalçın, Ülker Tunca, Mustafa Saygın	<b>38</b>
	<b>Sleep Hygiene of Healthcare Professionals in A State Hospital During An Epidemic Period</b> Yücel Kurt	<b>44</b>
Review	<b>Sleep and Immune System; Best Weapon Against to Coronavirus Micro-Structure and Architecture of Sleep</b> Ghsoon Ismael, Mustafa Saygın	<b>49</b>
	<b>Ayşegül Yurt, Mustafa Saygın</b>	<b>58</b>



# Yoğun Bakım nitesinde alıŐanların Yorgunluk ve Uyku Kalitesi İlişkisi

## The Relationship Between The Fatigue and Sleep Quality of The Workers in The Intensive Care Unit

Arzu Yalçın, lker Tunca, Dilek evik, Rahime Aslankoç, Mustafa Saygın

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Isparta.

### z

Amaç: Bu çalışmada, deneysel olarak uyku yoksunluğu oluŐturulan sıçanlarda, uyku yoksunluğunun kardiyovasküler sisteme olan etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metod: Sıçanlar randomize olarak kontrol ve uyku yoksunluğu olarak 2 gruba ayrıldı. Grup A: kontrol grubu; deney süresince yem ve suya serbest ulaŐımları sağlanarak kafeslerinde fizyolojik uykuyu uyumalarına izin verildi. Grup B: uyku yoksunluğu grubu; normal kafes içerisinde su ve yeme her zaman ulaŐmalarına izin verilirken, özel bir düzenek ile 15 dakikada bir 5 dakika süresince uyaran verilir, günde 8 saat uyanık bırakıldı. Yedi gün boyunca uyku yoksunluğu oluŐturuldu. Hayvanların günlük ağırlık tartımları yapıldı ve istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Deney sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek, tam kan sayımı, kalp dokusundan histopatolojik inceleme ve malondialdehid (MDA), süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) düzeylerine bakıldı. İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 17.0 programında, grupların homojenliğine Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Homojen dağılım gösteren gruplar, tekrarlı lmler, Ki-kare, bağımsız t testi ve Mann Whitney U testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Katalaz, GPx, SOD ve MDA trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (OTH), değerleri açısından her iki grup arasında farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). Histopatolojik incelemede; her iki grup arasında myokardit ( $p<0.012$ ) ve myokardiyal liflerde dejenerasyon ( $p<0.028$ ) zelliği bakımından fark saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Bu bulgular çerçevesinde, uyku yoksunluğu oluŐturulan sıçanlarda oksidatif stres artmakta, bağışıklık sistemi etkilenmekte ve kardiyovasküler sistemde enflamasyona dair bulgular oluŐmaktadır. Bu bağlamda, uyku yoksunluğunun uzun dönemde kardiyovasküler riskleri arttırabileceğini öngörmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Uyku yoksunluğu, oksidatif stres, OTH, kardiyovasküler hastalıklar.

### Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between fatigue and sleep quality of intensive care unit workers.

Material-Method: Our study was approved by the Ethics Committee of Clinical Studies. Sixty-five nurses working in intensive care units participated in this cross-sectional study. Data The Descriptive Questionnaire of Nurses Working in Intensive Care Units, Pittsburgh Sleep Quality (PSQI) and Piper Fatigue Scale (PFS) were used. In the evaluation of the data; Descriptive statistics, Chi-Square, Correlation and ANOVA analysis were performed.

Results: The average PSQI score of Intensive Care Unit employees is  $13.88 \pm 7.87$  for men and  $17.63 \pm 10.71$  for women. Piper score is  $5.29 \pm 1.99$  for men and  $5.33 \pm 2.33$  for women. Parameters negatively correlated with the PIPER scale; age ( $p = 0.011$ ,  $r2 = -0.255$ ), working style affects quality of life ( $p = 0.001$ ,  $r2 = 0.413$ ). Parameters with positive correlation with PIPER scale; the intensive care should have a suitable working environment for the individual ( $p = 0.001$ ,  $r2 = 0.405$ ), satisfaction with the unit being worked in ( $p = 0.001$ ,  $r2 = 0.407$ ), diving time ( $p = 0.027$ ,  $r2 = 0.233$ ), receiving in-service training ( $p = 0.026$ ,  $r2 = 0.225$ ). A negative correlation ( $p = 0.036$ ,  $r2 = 0.217$ ;  $p = 0.027$ ,  $r2 = 0.227$ ) was found between PSQI and PIPER scale and previous psychological problems. PSQI scores ( $p = 0.036$ ) and PIPER scores of those who had psychological problems before were found to be significantly higher ( $p = 0.027$ ).

Conclusion: It was found that ICU nurses had poor sleep quality and experienced moderate fatigue. It was determined that shift quality of sleep workers and fatigue were affected by the people working in intensive care units.

**Keywords:** Intensive care unit, Sleep quality, Fatigue, Nurse

Dr. Öğr.yesi Rahime Aslankoç

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Çünür, Isparta

Tel: 0246 211 36 06

E mail: rahimeaslankoc@sdu.edu.tr

Fax: +90 246 237 11 65



## Giriş

Uyku, son yıllarda sağlıklı gelişimin ve genel sağlığın önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı uyku, kaliteli, yeterli süre, uygun zamanlama ve uyku bozukluklarının yokluğu gibi birçok kavramı içerir (1). Kaliteli uyku, algılanan derin uyku anlamına gelir ve düşük uyku kalitesi uyku sırasında uyarılmaları arttırır. Uykunun süresinden daha çok önemli olan uykunun kalitesidir. Vardiyalı çalışan yoğun bakım çalışanları çoğunlukla gündüz uyumak zorunda kaldıkları için gece uykusunun uyku kalitesine ulaşamamaktadır (2). Bunun nedeni muhtemel vücut ritimlerinin onlara gündüz uyuduklarını söylemesidir. Bireyler hafif uykuda daha fazla zaman harcarlar, kolay ve sık uyanma eğilimindedirler. Geceleri yeterince uyuyamama, gündüz uykulu olma halleri çalışanlarda yorgunluk ve depresif bir ruh halinin oluşmasına neden olmaktadır (3). Yorgunluk ihtiyaç sahibi kişi ile zorlu ve uzun bir ilişkiyi sürdüren kişilerde fiziksel ve psikolojik sıkıntıların ortaya çıkması olarak tanımlanır. Sürekli hayal kırıklığı yaratan durumlardan kaynaklanan ve ahlaki sıkıntıya yol açan bir 'yardımcı sendrom' ile ilişkilendirilmiştir (4). Yorgunluk doksanlı yıllarda ilk olarak tekrarlanan acılara maruz kalma sonucu şefkat kaybı olarak tanımlandı. Daha sonra, travma geçirmiş bir kişi ile derin bir ilişkiden kaynaklanan ikincil travmatik stres olarak tanımlandı. Yorgunluk iki bölümden oluşur. Birinci bölümde tükenme, hayal kırıklığı ve depresyon vardır. İkinci bölüm ise aşırı uyanıklık, kaçınma, korku ve izinsiz girmeden oluşur (5).

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ); hastalar, hasta yakınları ve sağlık çalışanları için oldukça stresli bir ortamdır. Bu konuda giderek artan araştırmalar, YBÜ hemşireleri ve doktorları arasında uykusuzluğun, yorgunluğun ve tükenmişliğin sürekli olarak yüksek stres altında çalışmanın bir sonucu olduğunu göstermektedir (6). YBÜ'si hemşirelerinde özellikle gece yeterince uyuyamama; gündüz yorgunluğu, uykulu olma hali, depresif kişilik, gündüz sağlıklı karar verme sürecinin etkilenmesi, sağlık ve güvenlik sorunlarının ortaya çıkmasına neden olur. Hemşirelerde, özellikle

gece çalışma koşulları uyku kalitesinin azalmasına ve yetersiz uykuya neden olur. Uyku kalitesinin bozulması, depresyon, gastrointestinal belirtiler, kas-iskelet sistemi bozuklukları, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve meme kanseri gibi sağlık problemlerine neden olmaktadır (7-9). Ayrıca, vardiyalı ve gece çalışma çalışanların iş performansının bozulmasına kazaların ve hata yapma riskinin artmasına neden olmaktadır (10). Düzensiz çalışma koşullarının yanı sıra, YBÜ'sinde çalışan hemşireler sürekli acı çeken hastaları gözleme, aşırı bakım veya tıbbi yararsızlık, iletişimsizlik, hasta yakınlarının talepleri, yaşamın sonlanmasından da duygusal olarak etkilenir (11, 12). Yoğun bakım ortamlarında meydana gelen ve sürekli gelişen teknolojik cihazların beceri gerektirmesi yoğun bakım çalışanlarında yorgunluk oluşturmaktadır (6). Tüm bunlar yoğun bakım çalışanlarında moral ve davranış bozukluğuna neden olarak duygusal sıkıntıya yol açabilir. İş stresi bireyin işinden zevk almasını engeller hatta beyin ve beceri fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir (13).

Vardiyalı ve gece çalışma insan fizyolojisinin doğasına aykırıdır. Kişiler doğal olmayan bir olaya maruz kaldığında, bu aktivite ile başa çıkmaya çalışırken az ya da çok gerginlik yaşar. Uyku kalitesi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde YBÜ'nde çalışan hemşirelerin uyku kalitesi ve yorgunluk arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, sosyo-demografik bilgileri içeren tanıtıcı anket formu, Pittsburgh Uyku Kalitesi (PUKİ) ve Piper Yorgunluk Ölçeği kullanılarak, YBÜ'si hemşirelerinin yorgunluk ve uyku kalitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## Materyal ve Metod

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (28.11.2019/288)'n dan onay alındıktan sonra, Isparta Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Servislerinde çalışmanın uygulanabilmesi için Isparta İl Sağlık Müdürlüğü'nden gerekli sözlü ve yazılı izinler alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden yoğun bakım servisi çalışanlarından bilgilendirilmiş sözlü onam alındı. Ocak-Mart 2020 döneminde yapılan





kesitsel-analitik tipte olan çalışmamızın evrenini, İsparta Şehir hastanesi yoğun bakım servisi çalışanları oluşturmuştur (n:98). Araştırmaya katılan çalışanlara, 31 tane sosyo-demografik özelliklerini belirlemeye yönelik kapalı ve açık uçlu sorular sorulmuştur.

Gündüz aşırı uyku hali değerlendirilmesi için tüm dünyada standart olarak kullanılan ve Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış, uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ve yorgunluk düzeyini belirlemek için Piper Yorgunluk Ölçeği anket formları gözlem altında uygulandı.

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi 19 maddelik bir öz-bildirim ölçeğidir. Testin her maddesi eşit olarak 0-3 arasında puanlanır. Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Ölçek subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlevsellik kaybını değerlendiren 7 alt ölçekten oluşur. Alt ölçeklerin toplanması ile 0-21 arasında değişen toplam PUKİ puanı elde edilir. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması %89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük ile bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğuna işaret etmekte ve yukarıda belirtilen en az iki alanda ciddi ya da üç alanda orta derecede bozulma olduğunu gösterir (14).

Piper yorgunluk ölçeği subjektif yorgunluğu ölçmek amacıyla kullanılan 22 maddeli bir ölçektir. Ölçek davranışsal, duygulanım, duygusal ve bilişsel olmak üzere 4 alt boyuttan oluşur. Ölçekteki her madde güçlü ve zayıf olmak üzere 1’den (zayıf) 10’a (güçlü) kadar derecelendirilmiştir. Kişi her bir maddede o anda yaşadığı yorgunluk deneyimini en iyi tanımlayan sayıyı işaretler. Alt boyut puanları o alt boyutta yer alan tüm maddelerin puanının toplanıp madde sayısına bölünmesiyle elde edilir. Toplam yorgunluk puanı ise tüm maddelerin toplanıp toplam madde sayısına bölünmesiyle elde edilir. Ölçekten alınan toplam puan 0 ile 10 arasında değişir ve alınan puan arttıkça kişilerin deneyimlediği yorgunluk artar. Ölçekte ayrıca 5 adet açık uçlu soru bulunur ve bu sorular piper yorgunluk ölçeği puanını hesaplarken de-

ğerlendirmeye alınmaz (15). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Can tarafından yapılmış olup tüm ölçek için güvenilirlik katsayısı 0.94 olarak bildirilmiştir (16).

Toplanan veriler SPSS 22.0 paket programında, tanımlayıcı istatistik, ki-kare, bağımsız iki grup t testi, pearson ve spearman’s korelasyon, indepent samples t, Kruskall-Wallis ve ANOVA testleri ile analiz edildi.

### Bulgular

Çalışmaya katılan 98 yoğun bakım çalışanın 27’si (%27,6) erkek, 71’i (72,4) kadındı. Çalışmaya katılan 98 yoğun bakım çalışanın yaş ortalaması  $35,17 \pm 7,88$  olarak tespit edildi. (Erkek =  $34,92 \pm 8,27$ , Kadın =  $35,18 \pm 7,82$ ). Yoğun bakım çalışanlarının gece ortalama uyku saatleri  $5,97 \pm 1,76$  (Erkek =  $5,75 \pm 1,39$ , Kadın =  $6,07 \pm 1,89$ ) olarak bulundu. Yoğun bakım çalışanlarından 82 (%84,8) kişi vardiya değişimli çalışıyordu. Uyanık kalmak için besin-ilaç takviyesi kullanan 14 (%13,7) ve yatmadan önce; çay kahve ve gazı içecek tüketimi 29 (%29,9) kişiydi. Günlük çay kahve tüketimi orta seviyede olan çoğunluk 46 (% 47,4) kişi tespit edildi.

Tablo 1. Cinsiyete göre uykuya dair değişkenler

Uyku Verileri	Erkek	Kadın
Yatış saati	16,71±10,47	15,13±10,71
Dalma zamanı	31,08±30,59	27,68±21,68
Kalkış saati	7,14±1,08	7,40±1,32
Toplam uyku süresi	5,75±1,39	6,07±1,89
PUKİ puanı	13,88±7,87	17,63±10,71
PIPER puanı	5,29±1,99	5,33±2,33

Katılımcılardan 73 (%71,6) kişi karanlık ortamda uymayı tercih ediyor, 80 (%83,3) kişi gürültünün, 56 (%58,3) kişi ışığın ve 61 (%63,5) kişi ortamın sıcaklığının uyku kalitesini etkilediği düşünüyor.

PIPER ölçek puanı 6-8 yıl ve 9 yıl üzeri yoğun bakım ünitesinde çalışanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0,011$ ) ve ölçek puanı 9 yıl ve üzerinde çalışanlarda azaldı. Yatış saati ile yoğun bakım üniteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok-



tu ( $p>0.05$ ). Yoğun bakım ünitesinde çalışma süresi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ) ve yaş arttıkça çalışma süresi artmaktaydı. Çalıştıkları ünite de hemşire başına düşen hasta sayısı ile üniteler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ) ve anestezi yoğun bakım bölümünde kişi başına düşen hasta sayısı en çoktu ve diğer bölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Özellikle en yüksek yoğun bakım çalışanı başına düşen hasta sayısı kardiyoloji yoğun bakımdaydı ve diğer yoğun bakımlarda kişi başına düşen hasta sayısı anlamlı olarak azdı ( $p<0.05$ ). PİPER ölçeği ile yaş arasında negatif korelasyon ( $p=0,011$ ,  $r_2= - 0,255$ ), PİPER ölçeği ile çalışma şeklinin yaşam kalitesini etkilemesi arasında negatif korelasyon ( $p=0,001$ ,  $r_2=0,413$ ) ve PİPER ölçeği ile yoğun bakımın kişi için uygun çalışma ortamı olması arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p=0,001$ ,  $r_2=0,405$ ). PİPER ölçeği ile çalışılan üniteden memnuniyet arasında pozitif korelasyon ( $p=0,001$ ,  $r_2=0,407$ ), PUKİ ve PİPER ölçeği ile daha önce psikolojik sorun yaşama arasında negatif korelasyon ( $p=0,036$ ,  $r_2=0,217$ ;  $p=0,027$ ,  $r_2=0,227$ ) ve PİPER ölçeği ile dalma zamanı arasında pozitif korelasyon ( $p=0,027$ ,  $r_2=0,233$ ), PİPER ölçeği ile hizmet içi eğitim alınması arasında pozitif korelasyon bulundu ( $p=0,026$ ,  $r_2=0,225$ ). Yoğun bakım ünitesinde çalışanların yorgunluklarına doğrudan katkıda bulunan sebep ile vardiya arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0,006$ ,  $r_2=0,421$ ). Yoğun bakım ünitesinde çalışanların yorgunluklarına doğrudan katkıda bulunan sebep ile uyku ortamı arasında negatif korelasyon saptandı ( $p=0,001$ ,  $r_2=-0,462$ ). Çalışma şeklinin sosyal hayatı etkilemesi yönünden etkilenenlerin PİPER ölçekleri etkilenmeyenlere göre daha yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). Yoğun bakımın kendilerine uygun bir çalışma ortamı olmadığını düşünenlerin uygun bir ortam olduğunu düşünenlere göre PİPER puanı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). Daha önce psikolojik sorun yaşayanların yaşamayanlara göre PUKİ puanları ( $p=0,036$ ) ve PİPER puanları anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,027$ ).

## Tartışma

Yoğun bakım üniteleri, hastalar, hasta yakınları ve sağlık çalışanları için stresli ortamlardır. Çalışmalar yoğun bakım hemşireleri ve doktorları arasında sürekli yüksek stresli ortamda çalışmanın tükenmişlik, yorgunluk ve uyku bozuklukları, iletişimsizlik, karar verme yetisinde azalma gibi birçok bulgunun ortaya çıktığını göstermektedir (11, 12-17). Çalışmamızda da, yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin yorgunluk ve uyku kalitelerinin bozulduğu tespit edildi. Uyku kalitesi duygusal uyum ve sağlık uyumu ile ilişkilidir ve uygun olmayan uyku fizyolojik ve psikolojik sıkıntı ile ilişkilidir. Literatürde, yoğun bakım hemşirelerinin duygusal sıkıntı ve stres yaşadıkları buna bağlı olarak da uyku yoksunluğu ve uyku kalitelerinin bozulduğu gösterildi (18, 19). Scott ve ark. YBÜ'sinde karar pişmanlığı yaşayan hemşirelerde yorgunluk, gündüz uykuluğu ve kötü uyku kalitesi oranının yaşamayanlara göre yüksek olduğunu (18), Eldevik ve ark., (2013) YBÜ hemşirelerinde uykusuzluk, aşırı uykululuk, aşırı yorgunluk ve vardiyalı çalışma arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu (19), Oyane ve ark., (2013) önceden gece çalışmasına sahip olan hemşirelerde herhangi bir gece iş deneyimi olmayan hemşirelere göre daha fazla yorgunluk ve uyku kalitesinin bozuk olduğunu (20), Han ve ark., ise uyku bozukluklarının cinsiyet, yaş, çalışma yılı, bölüm, iş unvanı, aylık gece vardiyası süreleri ve sık egzersiz yapıp yapmama ile ilişkili olduğunu çalışmalarında gösterdiler (21). Çalışmamızda elde edilen bulgular literatürle benzerlik göstermekte olup PUKİ puanları kötü bulunmuştur. Ayrıca, psikolojik sorunları olmayan kişilerde PUKİ puanı önemli olarak azaldı. Bununla birlikte, katılımcılar gürültü (%83,3), ışık (%58,3) ve ortam sıcaklığının (%63,5) uyku kalitelerini önemli ölçüde etkilediğini ifade ettiler. Yorgunluk, " ortaya çıkan motivasyonel ve öznel durumlarla birlikte, uyanıklığı ve uyanıklığı değiştirerek bireyin belirli bir görevi yerine getirme yeteneğini azaltan genel olarak hem fizyolojik hem de psikolojik süreçlerle ilgili bir olay" olarak tanımlanabilir (22). YBÜ'si çalışanlarında aşırı yorgunluk uyku kalitesini



bozabilir. Scott ve ark., yorgunluk, uyku kaybı ve vardiyalar arasında toparlanamama nedeniyle bozukluk yaşıyan yoğun bakım hemşirelerinin karar vermede bozulma yaşamalarını bildirme olasılığı, diğerk hemşirelere göre daha fazla olduğunu saptamıştır (18). Abdalkader ve Hayajneh yoğun bakımda çalışan hemşireler üzerine vardiya sisteminin etkisini araştırdıkları çalışmada, yorgunluk ve uyku yoksunluğu yaşadıklarını saptadılar. Yorgunluk, uyku yoksunluğu veya stresten kaynaklanan hata veya kazanın, bir sonraki kişinin hayatına mal olabileceğini ifade ettiler (23). Geiger-Brown ve ark., vardiyalı çalışmanın uykusuzluk, yorgunluk, performans kaybı ve dikkat eksikliğine neden olduğunu, hemşirelerin uyanıklık durumunu korumak içinde yoğun kafein kullanımını arttırdıklarını göstermişlerdir (24). Karahan ve ark., hemşirelerin çalıştıkları şiftler ve kronotip özelliklerine göre uyku kalitelerini inceledikleri çalışmada; hemşirelerin yarısından çoğunun uyku kalitesinin kötü ve vardiyalı çalışanların gündüz çalışanlara göre uyku kalitelerinin daha kötü olduğu, şift şeklinde çalışmanın yorgunluk şiddetini artırdığı diğerk taraftan iş konsantrasyonunu azalttığını tespit ettiler (25). Mevcut çalışmada, yorgunluk ile yaş, çalışma şeklinin yaşam kalitesini etkilemesi, psikolojik sorunlu olmama ve uyku ortamı arasında negatif korelasyon tespit edilirken, yoğun bakımı uygun çalışma ortamı olarak görme, çalışılan üniteden memnuniyet, uykuya dalma, hizmet içi eğitim alma ve vardiyalı çalışma arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Ayrıca, yoğun bakım ünitesinde çalışanların yorgunluklarına doğrudan katkıda bulunan sebep ile vardiya arasında pozitif korelasyon, yoğun bakım ünitesinde çalışanların yorgunluklarına doğrudan katkıda bulunan sebep ile uyku ortamı arasında negatif korelasyon saptandı. Çalışma şeklinin sosyal hayatı etkilemesi yönünden etkilenenlerin PİPER ölçekleri etkilenmeyenlere göre daha yüksek bulundu. Daha önce psikolojik sorun yaşayanların yaşamayanlara göre PİPER puanları anlamlı olarak yüksek bulundu

Sonuç olarak, YBÜ'sinde çalışan hemşirelerde PUKİ ve PİPER puanları yüksek bulundu. Yoğun bakım

hemşirelerinin, yaş, psikolojik sorunlu olmama, uygun uyku ortamı ve çalışma şeklinin yaşam kalitesini etkilememesi durumlarında daha az, uykuya dalma da güçlük, çalışılan üniteden memnuniyet, hizmet içi eğitim alma, vardiyalı çalışma, psikolojik sorunlu olma durumlarında ise yorgunluk ve uyku kalitesinde daha fazla bozulma yaşadıkları tespit edildi. YBÜ hemşirelerinin yorgun ve uyku kalitelerinin kötü olduğu dikkate alındığında, bu hemşirelere yönelik alttta yatan nedenlerin belirlenmesi, uyku kalitesini artıracak programların oluşturulması, yorgunluk ile uyku kalitesi arasındaki ilişkinin daha kapsamlı ele alınması önerilebilir.

#### Kaynaklar

- 1- Chaput JP, Dutil C, Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nat Sci Sleep* 2018; 10: 421-430.
- 2- Chan MF. Factors associated with perceived sleep quality of nurses working on rotating shifts. *Journal of Clinical Nursing* 2008; 18: 285-293
- 3- Owens J. Adolescent Sleep Working Group; Committee on Adolescence. Insufficient sleep in adolescents and young adults: an update on causes and consequences. *Pediatrics* 2014; 134(3): e921-e932.
- 4- Coetzee SK, Klopper HC Compassion fatigue with in nursing practice: Aconcept analysis. *Nurs Health Sci.* 2010; 12: 235-243.
- 5- Jenkins B, Warren NA Concept analysis: Compassion fatigue and effect supon critical care nurses. *Crit Care Nurs Q.* 2012; 35(4): 388-395.
- 6- van Mol MMC, Kompanje EJO, Benoit DD, Bakker J, Nijkamp MD. The Prevalence of Compassion Fatigue and Burnout among Healthcare Professionals in Intensive Care Units: A Systematic Review. *Plos One*, 2015; (8): e0136955.
- 7- Bjorvatn B, Dale S, Hogstad-Erikstein R, Fiske E, Pallesen S, Waage S. Self-reported sleep and health among Norwegian hospital nurses in intensive care units. *British Association of Critical Care Nurses* 2012; 17(4): 180-188.
- 8- Zhai L, Zhang H, Zhang D. Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Depress Anxiety* 2015; 32(9): 664-670.



- 9- Wang D, Li W, Cui X, et al. Sleep duration and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2016; 219: 231-239.
- 10- Van Dongen HP, Belenky G. Individual differences in vulnerability to sleep loss in the work environment. *Industrial Health* 2009; 47: 518-526.
- 11- Kompanje EJ, Piers RD ,Benoit DD. Causes and consequences of disproportionate care in intensive care medicine. *Curr Opin Critic Care* 2013; 19: 630-635.
- 12- Curtis JR, Sprung CL, Azoulay E. The importance of Word choice in the care of critically ill patients and their families. *Int Care Med.* 2014; 40: 606-608.
- 13- De Villers MJ, De Von HA. Moral distress and avoidance behavior in nurses working in critical care and noncritical care units. *Nurs Ethics* 2013; 20: 589-603.
- 14- ÜB Semiz, A Algül, C Başoğlu, ve ark. Antisosyal Kişilik Bozukluğu Olan Erkek Bireylerde Subjektif Uyku Kalitesinin Saldırganlık İle İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 373-81.
- 15- Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, et al. The revised Piper Fatigue Scale: Psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology Nursing Forum* 1998; 25(4): 677-684.
- 16- Can G. Meme kanserli hastalarda yorgunluğun ve bakım gereksinimlerinin değerlendirilmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2001.
- 17- Todaro-Franceschi V. Critical care nurses' perceptions of preparedness and ability to care for the dying and their professional quality of life. *DCCN.* 2013; 32: 184-190.
- 18- Scott LD, Arslanian-Engoren C, Engoren MC. Association of Sleep and Fatigue With Decision Regret Among Critical Care Nurses. *Am J Crit Care* 2014; 23(1): 13-23.
- 19- Eldevik MF, Flo E, Moen BE, Pallesen S, Bjorvatn B. Insomnia, Excessive Sleepiness, Excessive Fatigue, Anxiety, Depression and Shift Work Disorder in Nurses Having Less than 11 Hours in-Between Shifts. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e70882.
- 20- Oyane NMF, Pallesen S, Moen BE, Akerstedt T, Bjorvatn B. Associations Between Night Work and Anxiety, Depression, Insomnia, Sleepiness and Fatigue in a Sample of Norwegian Nurses. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e70228.
- 21- Han Y, Yuan Y, Zhang L, Fu Y. Sleep Disorder Status of Nurses in General Hospitals and Its Influencing Factors. *Psychiatria Danubina* 2016; 28(2): 176-183.
- 22- Thiffault P, Bergeron J. Fatigue and individual differences in monotonous simulated driving. *Personality and Individual Differences* (2003); 34(1): 159-176.
- 23- Abdalkader RH, Hayajneh FA. Effect of Night Shift on Nurses Working in Intensive Care Units at Jordan University Hospital. *European Journal of Scientific Research* 2008; 23(1): 70-86.
- 24- Geiger-Brown J, Rogers VE, Trinkoff AM, Kane RL, Basu RB, Scharf SM. Sleep, Sleepiness, Fatigue, and Performance of 12-Hour-Shift Nurses. *Chronobiology International* 2012; 29(2): 211-219.
- 25- Karahan A, Abbasoğlu A, Uğurlu Z, Işık SA, Kılıç G, Elbaş NÖ. Hemşirelerin çalıştıkları shiftlere göre ve kronotip özelliklerine göre uyku kalitesi, yorgunluk ve dikkat durumlarının belirlenmesi. *J Psychiatric Nurs.* 2020; 11(2): 98-105.



# Tıp Fakültesi Pre-klinik Dönem Öğrencilerinde Yorgunluk ve Uyku Kalitesinin Durumu

## Fatigue and Sleep Quality Pre-clinical Term Students in Medical Faculty

Arzu Yalçın, Ülker Tunca, Mustafa Saygın

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Isparta

### Öz

Amaç: Bu çalışma, tıp fakültesi pre-klinik öğrencilerinde yorgunluk ve uyku kalitesinin durumunu tespit etmek amacıyla yapıldı.

Materyal-Metod: Kesitsel tipteki araştırmamızda üniversitemizin tıp fakültesi I, II, ve III sınıf öğrencilerine sosyo-demografik özellikler anketi, uyku kalitesini değerlendirmeye yönelik Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve yorgunluk derecesini belirlemede Piper Yorgunluk Ölçeği kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistik ve ANOVA testi ile analizi yapıldı.

Bulgular: Dönem I: 43 öğrenci (% 31,9), Dönem II: 52 öğrenci (%38,5) ve Dönem III: 40 öğrenci (%29,6) dahil edildi. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması  $20,31 \pm 0,12$ 'di. Öğrencilerin ders çalışma saatleri 1-2 saat 87 (%64,4), 4-5 saat 42 (%31,1), 5-8 saat 3 (%2,2) ve 9 saat ve üzeri 3 (%2,2) olarak saptandı. Katılımcılardan 113 (%83,7) kişi karanlık ortamda uyumayı tercih ederken, 62 (%45,9) kişi yatmadan önce tüketilen içeceklerin uyku kalitesini etkilemediğini düşünüyordu. Çalışmamızda toplam PUKİ ölçeği ortalaması  $12,6 \pm 0,49$  ve PIPER ölçeği ortalaması  $5 \pm 0,15$  olarak bulundu. Dönem III öğrencilerinin PUKİ puanı Dönem I ve Dönem II öğrencilerine göre anlamlı olarak azaldı ( $p=0,001$ ). Dönem I, II ve III öğrencileri arasında uykuya dalma zamanı ve toplam uyku süresi arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Dönem I ve III ile dönem II öğrencileri arasında PIPER puanında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,039$ ).

Sonuç: Pre-klinik öğrencileri kötü uyku kalitesine sahip olmakla birlikte yorgunluk seviyeleri orta düzeyde bulunmuştur. Öğrencilerin yaşam kalitesini etkileyen kötü uyku kalitesini düzeltmeye yönelik düzenlemeler yapılmalı, uyku kalitesine yüksek oranda katkısı bulunan yorgunluk düzeyleri azaltılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Pre-klinik, Uyku kalitesi, Yorgunluk, Tıp fakültesi, Öğrenci.

### Abstract

Objective: This study was conducted to determine the state of fatigue and sleep quality in medical faculty pre-clinical students.

Material-Method: In our cross-sectional study, socio-demographic characteristics questionnaire, Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) to evaluate sleep quality and Piper Fatigue Scale were used to determine the degree of fatigue in the I, II, and III grade students of our university's medical faculty. Data were analyzed using descriptive statistics and ANOVA test.

Results: Period I: 43 students (31.9%), Term II: 52 students (38.5%) and Term III: 40 students (29.6%) were included. The average age of the students participating in the study was  $20.31 \pm 0.12$ . Students' course work hours are 1-2 h 87 (64.4%), 4-5 h 42 (31.1%), 5-8 h 3 (2.2%) and 9 h and above 3 (2.2%) was detected. While 113 (83.7%) of the participants preferred to sleep in the dark environment, 62 (45.9%) people thought that the drinks consumed before going to bed did not affect their sleep quality. In our study, the mean of the total PSQI scale was  $12.6 \pm 0.49$  and the mean of the PIPER scale was  $5 \pm 0.15$ . The PSQI score of Term III students decreased significantly compared to Semester I and Term II students ( $p = 0.001$ ). No significant difference was found in terms of time to fall asleep and total sleep time between semester I, II and III students. There was a statistically significant difference in PIPER scores between semester I and III and semester II students ( $p = 0.039$ ).

Conclusion: Although pre-clinic students had poor sleep quality, their fatigue levels were found to be moderate. Arrangements should be made to improve poor sleep quality that affects students' quality of life, and fatigue levels that contribute to sleep quality should be reduced.

**Keywords:** Pre-clinic, Sleep quality, Fatigue, Medical school, Student

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Çünür, Isparta

Tel: 0246 211 36 05

E mail: fizyolog@gmail.com

Fax: +90 246 2371165



## Giriş

Yorgunluk, kişinin kendisini dinlenmeyle geçmeyen, bedenen ve ruhen iş yapma yeteneğinde azalma olan, devamlı ve sıkıcı bir şekilde yorgun olma hali olarak tanımladığı bir durumdur. (1). Bireyin kapasitesini kullanmasını ve günlük yaşamını sürdürmesine engel olan tükenmişlik veya bitkinlik olarak da tarif edilen yorgunluk öznel bir bulgudur (2). Yorgunluğun bilişsel, fiziksel, duygusal ve sosyal işlevler üzerindeki olumsuz etkileri, bireysel bakımı ve yaşam standartlarını olumsuz etkilemektedir (3). Kişilerin devamlı enerji yoksunluğu yaşadıklarını ve günlük işlerini yapamadıklarını ifade etmeleri, fiziksel ve ruhsal şikayetlerde bulunmaları, dikkat eksikliği, huzursuzluk, etrafa karşı ilgisizlik, cinsel güçte azalma ve kazalara yatkınlık yorgunluk sonucunda görülebilen durumlardır (4).

Birey bedensel, psikolojik, sosyal, aydınlanma ve bilinçli olma gereksinimleri ile bir bütündür ve sağlıklı kalabilmek için bu ihtiyaçların dengeli bir biçimde karşılanması gerekir. Karşılanması gereken temel insan gereksinimlerinden biri de uykudur (5). Uyku kişinin duyuşsal veya farklı uyarılarla uyanabileceği bir bilinçsizlik durumu olarak tanımlanmaktadır. Uykunun, çok hafif uykudan, çok derin uykuya kadar uzanan farklı düzeyleri vardır (6). Uyku, hızlı göz hareketlerinin görüldüğü Rapid Eye Movement (REM) dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği Non-REM dönemi olarak ikiye ayrılır. Uykunun yaklaşık ilk dörtte birlik bölümü REM, diğerleri Non-REM'dir (7). Son yıllarda uyku ve uyku bozukluklarına yönelik çalışmalar artmaktadır (8).

Üniversite öğrencilerinde uyku sorunları ve yorgunluğun sık görüldüğü, üniversite öğrencilerinin bile yaşadığı yorgunluğun ağır işte çalışan işçiler kadar fazla olduğu bildirilmektedir (9, 10). Bu öğrencilerde uyku kalitesinin kötü olduğu ve uyku sorunlarının sık görüldüğü bilinmektedir. Öğrenciler uyuma zamanlarının düzenli olmadığını, yetersiz uyuduklarını, uyku kalitelerinin kötü olduğunu, uykularını düzenlemek için sıklıkla alkol ve hatta reçetesiz ilaç kullandıklarını, uyanık kalmak için de uyarıcılar kullandıklarını

ifade etmektedirler. Ayrıca araba kullanırken uykuya daldıklarını ya da uyku sorunları nedeniyle trafik kazaları yaptıklarını bildirmektedirler (11-13). Uyku kalitesi iyi olanlarla karşılaştırıldığında kötü uyku kalitesine sahip öğrencilerin fiziksel ve psiko-sosyal sağlık problemlerini anlamlı şekilde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (12). Öğrencilerin uykusuzluk sonucunda dikkatini toplamada zorlanma, yorgunluk, sinirlilik, anksiyete ve depresyon gibi sorunlar yaşadıkları ifade edilmektedir (14). Tıp, hemşirelik, eczacılık gibi sağlık alanları ile ilgili eğitim programlarının yoğun ve yorucu olmasına bağlı olarak, öğrencilerin uyku sürelerinden fedakarlık etmek zorunda kalmaları muhtemeldir (15). Yeterince uyuyamayan öğrenciler fiziksel, bilişsel ve emosyonel olarak olumsuz etkilenmektedirler. Ayrıca, öğrencilerde uykusuzluğun akademik başarıyı olumsuz etkilediği de bildirilmektedir (16).

Bu çalışmada, sosyo-demografik bilgileri içeren tanıtıcı anket formu, uyku kalitesini değerlendirmeye yönelik Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve yorgunluk durumunu belirlemede Piper Yorgunluk Ölçeği kullanılarak, tıp fakültesi pre-klinik dönem öğrencilerinin yorgunluk ve uyku kalitesi durumu araştırıldı.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (28.11.2019/288)'n dan onay alındıktan sonra, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I, II ve III öğrencileri üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden Dönem I, II ve III sınıf öğrencilerinden bilgilendirilmiş sözlü onam alındı. Kesitsel tipte olan çalışmamızın evrenini, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I (n: 43), II (n:52) ve III (40) öğrencileri oluşturdu. Araştırmaya katılan öğrencilere, sosyo-demografik özelliklerini belirlemeye yönelik kapalı ve açık uçlu soruları içeren anket formu uygulandı. Ek olarak, gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesi için tüm dünyada standart olarak kullanılan ve Türkiye'de de geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış, uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ ve



yorgunluk düzeyini belirlemek için Piper Yorgunluk Ölçeği anket formları gözlem altında uygulandı.

PUKİ ölçeğinin özellikleri; testin her maddesi eşit olarak 0-3 arasında puanlanır. Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Ölçek öznel uyku kalitesi, uyku gecikme, uyku süresi, süregelen uyku etkinliği, uyku bozulmaları, uyku ilacı kullanımı ve günlük işlevlerin kaybını değerlendiren yedi alt başlıktan oluşur. Alt ölçeklerin toplanması ile 0-21 arasında değişen toplam PUKİ puanı elde edilir. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması %89,6 duyarlılık ve %86,5 orijinallik ile bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğunu göstermektedir (17).

Piper yorgunluk ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Can tarafından yapılmış olup tüm ölçek için güvenilirlik katsayısı 0.94 olarak bildirilmiştir (18). Piper yorgunluk ölçeği subjektif yorgunluğu ölçmek amacıyla kullanılan 22 maddeli bir ölçektir. Bu ölçekte bireylerin yorgunluğa ilişkin öznel algılaması, davranışsal, duygulanım, duygusal ve bilişsel olmak üzere 4 alt boyutta değerlendirilmektedir. Ölçekteki her madde güçlü ve zayıf olmak üzere 1'den (zayıf) 10'a (güçlü) kadar derecelendirilmiştir. Kişi her bir maddede o anda yaşadığı yorgunluk deneyimini en iyi tanımlayan sayıyı işaretler. Alt boyut puanları o alt boyutta yer alan tüm maddelerin puanının toplanıp madde sayısına bölünmesiyle elde edilir. Toplam yorgunluk puanı ise tüm maddelerin toplanıp toplam madde sayısına bölünmesiyle elde edilir (19).

### Verilerin analizi

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler yüzde değer veya ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde hesaplandı ve  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA, post hoc Tukey) kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya katılan pre-klinik öğrencilerinin 43'ü (%31,9) Dönem I, 52'si (%38,5) Dönem II, 40'ı (%29,6) idi. Tüm öğrenciler üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmede; öğrencilerin 59 (%43,7)'si erkek, Dö-

nem III, 76 (%56,3)'ü kadın; 133 (%98,5)'i evli değil, 1 (%0,7)'si evli; 51 (%37,8)'i yalnız, 81 (%60)'i 2 yada 4 kişi, 2 (%1,59)'i 5 kişiden daha fazla kişi ile birlikte yaşıyor; 29 (%21,5)'i sigara kullanıyor, 106 (%78,5)'i kullanmıyor; 35 (%25,9)'u alkol kullanıyor, 99 (%73,3)'i kullanmıyor; 87 (%64,4)'ü 1-2 saat, 42 (%31,1)'i 4-5 saat, 3 (%2,2)'si 5-8 saat, 3 (%2,2)'si 9 saat ve üzeri günde ders çalışıyor.

Çalışma grubunun 29 (%21,5)'i uykuya dalmak için takviye kullanıyor, 101 (%74,8)'i ise kullanmıyor. Katılımcılardan 113 (%83,7) kişi karanlık ortamda uymayı tercih ederken, 96 (%71,1)'i gürültünün, 86 (%63,7)'si ortamın aydınlık olmasının uyku kalitesini etkilediğini düşünüyor. Öğrencilerin, günlük çay, kahve ve kola tüketimi ise; 40 (%29,6)'sı tüketmiyor, 50 (%37)'si az tüketiyor, 44 (%32,6) orta olarak bulundu ancak bunlardan 62 (45,9)'si yatmadan önce çay kahve tüketmediklerini ifade ettiler.

Dönem I, II ve III öğrencilerinin PUKİ, PİPER ölçek puanları ve uykuya dair değişkenler Tablo 1 sunuldu. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması; Dönem I'de  $19,09 \pm 0,97$ , Dönem II'de  $20,65 \pm 1,54$ , Dönem III'de  $21,20 \pm 0,93$  olarak tespit edildi. Dönem II ile Dönem III öğrencileri yaş ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmezken Dönem I öğrencilerinin yaş ortalaması Dönem II ve Dönem III öğrencilerine göre anlamlı olarak azaldı ( $p=0,001$ ). Uykuya dalma süresi ve toplam uyku süresi açısından Dönem I, II ve III öğrencileri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada Dönem III öğrencilerinin PUKİ puan ortalamaları Dönem I ve II öğrencilerine göre anlamlı olarak azaldı ( $p=0,001$ ). PİPER ölçek ortalamaları ise Dönem II'de Dönem I ve III'e göre anlamlı olarak azaldı ( $p=0,039$ ).

### Tartışma

Çalışmamızda, Dönem I öğrencilerinin PUKİ puanı Dönem II ve III öğrencilerinden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla;  $14,37 \pm 6,10$ ,  $13,65 \pm 5,29$ ,  $9,40 \pm 4,80$ ). Zheng ve ark., tıp fakültesi öğrencisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada öğrencilerin PUKİ puan ortalamaları  $6,24 \pm 2,44$  bulunmuştur (20). Mayda ve ark., 4.5 ve 6. sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin uyku bo-



Tablo 1. Pre-klinik öğrencilerine ait PUKİ ve PİPER ölçek puanı ortalamaları ile uykuya dair değişkenler

	Dönem I (n:43)	Dönem II (n:52)	Dönem III (n:40)	P değeri
Yaş	19,09±0,97a	20,65±1,54b	21,20±0,93bc	p< 0,001
Uykuya dalma süresi	21,51±15,83	24,88±18,34	17,58±13,77	p> 0,05
Toplam uyku süresi	6,35±1,31	6,33±1,35	6,65±1,36	p>0,05
PUKİ	14,37±6,10a	13,65±5,29a	9,40±4,80b	p< 0,001
PİPER	5,65±1,47a	4,78±1,68b	4,84±1,98a	p< 0,039

\*Aynı satırdaki harfler istatistiksel farklılıkları göstermektedir.

zukluğunu araştırdıkları çalışmada öğrencilerin yarısından fazlasının PUKİ ortalamasının 5'in üzerinde olduğu gösterilmiştir (21). Uyar ve ark., tıp fakültesi klinik öğrencilerinde yorgunluk ve uyku kalitesini araştırdıkları çalışmada toplam PUKİ ortalamasının 10,56±2,54 olduğunu tespit ettiler (22).

Genel PUKİ skoru 5'in üzerinde kötü olarak değerlendirilir (23). Araştırmamızda, tüm sınıfların PUKİ ortalaması 5'in üzerinde tespit edildi. PUKİ puanı Dönem I öğrencilerinde en yüksek bulunurken Dönem III öğrencilerinde PUKİ puan ortalamasının azaldığı tespit edildi. Dönem I'de daha yüksek olmasının nedeninin %37,8 tek başına ve %60 2 ya da 4 kişi ile ilk defa farklı bir ortamı paylaşıyor olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte, uykuya dalma süresi ve toplam uyku süresi açısından dönemler arasında bir fark tespit edilememiştir. Sigara, çay ve alkol uyku döngüsünü etkileyen önemli faktörlerdir. İçerdiği nikotin nedeniyle sigaranın uyarıcı etkisi olurken, alkol uyku döngüsü ve uykuda geçirilen süreyi etkiler. Önceki çalışmalarda sigara ve alkol kullanımının uyku kalitesini olumsuz etkilediğini öne sürülmektedir. Bu bağlamda; bir çalışmada, sigara ve alkol kullanımı gibi riskli davranışlar ile ortalama uyku kalitesi skorları arasında bir korelasyon (24), diğer bir çalışmada ise, alkol kullanan bir grupta alkol kullanmayan bir gruba göre daha yüksek uyku kalitesi insidansı olduğu gösterilmiştir (25). Çalışmamızda sigara veya alkol kullanımı ile uyku kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni öğrencilerin %78,5 sigara ve %73,3'nün alkol kullanmadıklarını beyan etmeleridir.

Uyku kalitesini etkileyen temel faktörlerden biride yorgunluktur. İşlevsel ya da yapısal olan sirkadiyen uyku bozuklukları, yalnızca uyku mimarisinde veya uyku kalitesindeki bozukluklarla değil, aynı zamanda istenen zamanlarda uykuya dalmama ve uyanık kalamama ile de karakterizedir.

Benzer şekilde, bu sirkadiyen bozukluklarda bulunan uyku ve yorgunluk tipik olarak günlük döngüsel bir model sergiler (26). Çalışmamızda, PİPER yorgunluk ölçeği Dönem II öğrencilerinde Dönem I ve III öğrencilerine göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi (p<0.039). En yüksek PİPER ölçek puanı Dönem I'de (5,65±1,47) tespit edildi. Bunun nedeni, öğrencilerin yoğun bir tıp eğitim programı ile buluşması olabilir. Uyar ve ark., klinik tıp fakültesi öğrencilerinin yorgunluk ve uyku kalitesi durumunu araştırdıkları çalışmada, öğrencilerin PİPER ölçek puanı ortalamasının 2,85±0,83 olduğunu ve katılımcıların %79'nun orta düzeyde yorgun olduklarını gösterdiler (22). Sanat ve bilim, sosyal bilimler ve sağlık, teknik bilimler gibi çeşitli bölümlerdeki öğrencilerde yorgunluk ve uyku kalitesini araştıran bir çalışmada Piper yorgunluk ölçeği puan 4,3±2,2 olduğunu bildirildi.

Yoğun ve yorucu tempoda çalışan tüm üniversite öğrencilerinde olduğu gibi tıp fakültesi öğrencilerinde de uyku kalitesinin düşük olduğu belirlendi. Kaliteli bir uyku önemlidir ve bireylerin fiziksel, psikolojik ve sosyal gelişimine katkı sağlar. Bu nedenle, tıp öğrencilerinin yorgunluk seviyeleri ve ağır ders programı göz önünde bulundurularak eğitim öğretim programları düzenlenmelidir. Uyku ve uyanma saatlerinin düzenli ve kaliteli olması, öğrencilerin kendilerini günlük yaşamlarında zinde ve sağlıklı hissetmelerini sağlayacak ve akademik başarılarını artırarak gelecekte iyi hekimler olmasına katkı sağlayacaktır.





## Kaynaklar

1. Alp N, Mete S. Postpartum yorgunluk düzeyi ile uyku ve beslenmenin yorgunluğa etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008; 11(4): 10-18.
2. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, Drummheller O, Reis SE. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 2010; 33: 1633-1640.
3. Small S, Lamb M. Fatigue in chronic illness: the experience of individuals with chronic obstructive pulmonary disease and with asthma. *Journal of Advanced Nursing*. 1999; 30: 469-478.
4. Ünal KS, Gözüyeşil E, Tar E. Üniversite öğrencilerinde uykusuzluk, yorgunluk ve ağrıda kullanılan tamamlayıcı ve alternatif yöntemler. *Cukurova Medical Journal* 2019; 44(2): 602-611.
5. Önler E, Yılmaz A. Cerrahi birimlerde yatan hastalarda uyku kalitesi. *İstanbul Üniversitesi Hemşirelik Dergisi* 2008; 16 (62): 114-121.
6. Guyton AC, Hall JA. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H, çeviren. İstanbul: Yüce & Nobel Tıp; 2001.
7. Saygın M, Özgüner M. Uykunun mikro yapısı ve mimarisi. *Uyku Bülteni* 2020; 1(1): 19-29.
8. Altıntaş H, Sevcen F, Aslan T, Cinel M, Çelik E, Onurdağ, F. The Evaluation of Sleep Disorders and Sleepiness State with Epworth Sleepiness Scale of Phase Four Students at Hacettepe University Faculty of Medicine. *Sted* 2006; 15(7): 114-120.
9. Lee YC, Chien KL, Chen HH. Lifestyle risk factors associated with fatigue in graduate students. *Journal of the Formosan Medical Association* 2007; 106(7): 565-572.
10. Oginska H, Pokorski J. Fatigue and mood correlates of sleep length in three age-social groups: Schoolchildren, students, and employees. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research* 2006; 23(6): 1317-1328.
11. Taylor DJ, Bramoweth AD. Patterns and consequences of inadequate sleep in college students: Substance use and motor vehicle accidents. *Journal of Adolescent Health* 2010; 46(6): 610-612
12. Lund HG, Reider BD, Whiting AB, Prichard JR. Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students. *Journal of Adolescent Health* 2010; 46(2) :124-132
13. Kang JH, Chen SC. Effects of an irregular bedtime schedule on sleep quality, daytime sleepiness, and fatigue among university students in Taiwan. *BMC Public Health* 2009; 19(9): 248.
14. Fernández-Mendoza J, Vela-Bueno A, Vgontzas AN, Olavarrieta-Bernardino S, Ramos-Platón MJ, Bixler EO, De la Cruz-Troca JJ. Nighttime sleep and daytime functioning correlates of the insomnia complaint in young adults. *Journal of Adolescence* 2009; 32(5):1059-74.
15. Mayda AS, Kasap H, Yıldırım C, Yılmaz M, Derdiyok Ç, Ertan D, Erten R, Gül A, Gül G, Kara M, Karakaya H, Kasırga F. 4-5-6. sınıf tıp fakültesi öğrencilerinde uyku bozukluğu sıklığı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2012; 2(2): 8-11.
16. Curcio G, Ferrara M, Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Medicine Reviews* 2006;10: 323-337.
17. ÜB Semiz, A Algül, C Başoğlu, ve ark. Antisosyal Kişilik Bozukluğu Olan Erkek Bireylerde Subjektif Uyku Kalitesinin Saldırganlık İle İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 373-81.
18. Can G. Meme kanserli hastalarda yorgunluğun ve bakım gereksinimlerinin değerlendirilmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2001.
19. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: Psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology Nursing Forum* 1998; 25(4): 677-684.
20. Zheng J, Yang L, Chen Q. Effect of physical exercise on sleep quality in medical students. *Chinese Journal of Public Health* 2008-03
21. Mayda AS, Kasap H, Yıldırım C, Yılmaz M, Derdiyok Ç, Ertan D, Erten R, Gül AH, Gül G, Kara M, Karakaya H, Kasırgaf F. 4-5-6. Sınıf Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Uyku Bozukluğu Sıklığı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2012;2(2): 8-11.



22. Uyar K, Gündoğan R, Gürbüz ÖB, Özçakar N. Status of fatigue and sleep quality in clinical medical students. Marmara Medical Journal 2016; 29: 164-169.
23. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989; 28: 193-213.
24. Vail-Smith K, Felts WM, Craig C. Relationship between sleep quality and health risk behaviors in undergraduate college students. College Student Journal 2009; 43: 924-930.
25. Sarı ÖY, Üner S, Büyükakkuş B, Bostancı EÖ, Çeliksöz AH, Budak M. Bir üniversitenin yurttan kalan öğrencilerinde uyku kalitesi ve etkileyen bazı faktörler. TAF Prev Med Bull 2015;14:93-100.
26. Van RO, Mennuni G: Fatigue and sleep: the point of view of the chronobiologist. Rev Med Brux. 2002; 23: A288-A293



# Salgın Döneminde Bir Devlet Hastanesinde Sağlık alıŐanlarının Uyku Hijyeni Sleep Hygiene of Healthcare Professionals in A State Hospital During An Epidemic Period

Yücel Kurt

Antalya Finike Devlet Hastanesi, Kulak-Burun-Boğaz Kliniği, Finike-Antalya.

## z

Amaç: Bu alıŐma, Finike Devlet hastanesi alıŐanlarında, pandemi döneminde yoğun iş temposu ile uyku hijyeni arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapıldı.

Materyal-metod: Kesitsel tipteki araŐtırmamıza Finike Devlet Hastanesinde alıŐan personel dahil edildi. Veriler hastanede aktif olarak pandemi sürecinde görev alan personelin nöbetçi olmadıkları ve nöbet ertesini olmadıkları zaman dilimindeki uykuları Tanıtıcı Anket Formu ve Uyku Hijyeni İndeksi kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistik, t testi ve ANOVA analizi yapıldı.

Bulgular: ÇalıŐmamıza hemşire, sağlık memuru, doktor, sekreter ve temizlik personelinden oluŐan toplam 360 sağlık çalıŐanının 34' erkek (%33,3), 68'i kadın (%66,7) olmak üzere 102 'si katıldı. ÇalıŐmamıza katılan sağlık çalışanlarının çoğunluğu cerrahi bölümde (21, %20,6), yoğun bakımda (17, %16,7), acil serviste (16, %15,7) ve poliklinikte (12, %11,8) alıŐmaktaydı. Sağlık alıŐanlarının vücut kitle indeksi (VKİ) Erkek: 26,31±3,88 kg/m2, Kadın: 24,77±3,87 kg/m2 olarak bulundu. Uyku hijyeni indekslerine bakıldığında Erkek: 18,08±11,40; Kadın: 14,83±7,39 olarak bulundu. Uyku hijyeni indeksi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) fakat erkekte uyku hijyeni indeks puanı daha yüksekti. Acil alıŐanları ile temizlik hizmetlerinde çalışanlar arasında uyku hijyeni indeksi puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,029$ ) ve acilde çalışanlarda daha yüksekti. Yoğun bakım ve temizlik hizmetlerinde çalışanlarda uyku hijyeni indeksi puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,019$ ) ve yoğun bakım alıŐanlarında daha yüksekti.

Sonuç: Yoğun bakım ve acil bölümünde çalışanlarda uyku hijyeni indeksinin anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu ünitelerdeki iş yoğunluğunun çalışan kişilerin uyku hijyenlerini etkilediği saptandı. Bu bölümlerde çalışanlara uyku hijyeni eğitimi verilmesi iş performansı açısından uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Pandemi dönemi, Sağlık alıŐanı, Uyku hijyeni.

## Abstract

Aim: This study was conducted in order to investigate the relationship between busy work pace and sleep hygiene in Finike State Hospital employees during the pandemic period.

Material-method: Personnel working in Finike State Hospital were included in our cross-sectional study. The data were made using the Descriptive Questionnaire and the Sleep Hygiene Index for the sleep of the personnel actively working in the hospital during the pandemic process when they were not on duty and after the seizure. In evaluating the data; descriptive statistics, t test and ANOVA analysis were done.

Results: 102 of the total 360 healthcare workers, 34 male (33,3%) and 68 female (66,7%), including nurses, health officers, doctors, secretaries and cleaning staff, participated in our study. Most of the healthcare professionals participating in our study were working in the surgical department (21, 20,6%), intensive care (17, 16,7%), in the emergency department (16, 15,7%) and in the outpatient clinic (12, 11,8%). Body mass index (BMI) of healthcare workers was found as: 26,31 ± 3,88 kg / m2, female: 24,77 ± 3,87 kg / m2. When the sleep hygiene index was examined, Male: 18,08 ± 11,40; Female: It was found as 14,83 ± 7,39. No statistically significant difference was found between sleep hygiene index and gender ( $p> 0,05$ ), but sleep hygiene index score was higher in men. There was a statistically significant difference ( $p = 0,029$ ), and it was higher in those working in the emergency care and cleaning services in terms of sleep hygiene index score ( $p = 0,019$ ), and it was higher in intensive care workers.

Discussion: It was found that sleep hygiene index was significantly higher in those working in the intensive care and emergency departments, and the workload in these units affected the sleep hygiene of the employees. Providing sleep hygiene training to employees in these departments will be appropriate in terms of job performance.

**Key words:** Pandemic period, Healthcare worker, Sleep hygiene

Opr. Dr. Yücel KURT

Finike Devlet Hastanesi Kulak-Burun-Boğaz Kliniği, Finike-Antalya, Türkiye

Tel: 0 506 344 98 52

E-posta: yucelkurt00@gmail.com



## Giriş

Toplumdaki değişiklikler ve endüstrinin ihtiyaçları, bireysel yaşam tarzlarını ve uyku kalitesini dolaylı olarak etkileyen şekillerde çalışma saati düzenlemelerini etkilemiştir (1). Uyku bozukluğu, yüksek toplumsal maliyetlerle ilişkilendirilen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir (2). Uyku bozukluğu, çalışan davranışını, zihinsel uyanıklığını, fiziksel görünümünü, gündüz fizyolojisini, duygusal durumunu ve sağlığını önemli ölçüde etkileyebilir (3, 4). Bu nedenle sağlık alışanlarında yaptıkları için hassasiyeti göz önüne alındığında daha iyi uyku kalitesinin teşvik edilmesi önemli bir konudur.

Sağlık profesyonellerinde uyku kalitesini etkileyen faktörler arasında (a) uyku ortamı ve uyku alışkanlıkları (trafik / televizyon gürültüsü, uygunsuz oda sıcaklığı, aşırı aydınlatma, düzensiz yatma saatleri / ani program vardiyaları, çalışma saatlerinde değişiklikler, vb.(5, 6), (b) duygusal stres (rn. Sinirlilik, düşmanlık, kaygı ve depresif ruh hali; (7), (c) yeme alışkanlıkları (rneğin, diyet, kafeinli ve / veya alkollü içecek tüketimi ve tütün kullanımı; (5, 8), (d) egzersiz (r. hareketsizlik, uygunsuz egzersiz yoğunluk / süre ve aerobik egzersiz eksikliği; (9) ve (e) fizyolojik değişiklikler (rneğin, nöroendokrin hormonlardaki değişiklikler, vücut ısısı, ruh hali ve adet döngüsü sırasında duygusal durum; gebelik ; menopoz; ve hastalık semptomları; (10, 11).

Uyku hijyeni, iyi kişisel uyku alışkanlıklarının oluşturulması anlamına gelir (12). Uykusuzluğu tedavi edebilen, uyku kalitesini artırabilen ve gündüz uykuluğunu azaltabilen müdahaleci olmayan davranışsal bir terapidir (13). Uyku hijyeni, sağlık çalışanları için gerekli olan sınırlı süreyi ve ekonomik verimliliği dikkate alan uygulanabilir bir eğitim stratejisidir (6). Bu alışma, sağlık çalışanlarına uygun bir uyku hijyeni eğitim stratejisi geliştirmek için sosyal ve davranışsal yaklaşımları benimsemiştir. Sonuçlar, katılımcı uyku hijyenini ölçmek için Uyku Hijyeni İndeksi kullanılarak test edildi. Bulguların klinik uygulama ve uyku eğitimi için değerli bir referans sağlaması amaçlandı.

## Materyal Metod

Çalışmamız Klinik alışmalar Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (10/08/2020-225). Kesitsel tipteki araştırmamıza Antalya Finike Devlet Hastanesinde alışan personel dahil edildi. Anket ncesi bilgilendirme yapılıp, çalışmaya katılmayı kabul eden sağlık profesyonellerine, Tanıtıcı Anket Formu ve Uyku Hijyeni İndeksi (13) online olarak uygulandı.

Ankette 18 adet demografik verileri içeren soru ve 13 adet uyku hijyeni bilgilerini sorgulamaya yönelik uyku hijyeni indeksi uygulandı. Ankette çoktan seçmeli ve açık uçlu sorular kullanıldı. Anket online ortamda ve anket öncesi gerekli bilgilendirme yapılarak nöbet ve nöbet sonrası günler hariç olacak şekilde mümkün olan tüm sorulara cevap verilmesi istendi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 for windows paket programında; grupların tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma (sd) şeklinde değerlendirilerek yapıldı. İstatistiksel analiz yapılmadan önce, uygun analiz yöntemlerini belirlemek için verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İncelenen zelliklerin normal dağılım gösterdikleri saptandı. Normal dağılım gösteren verilerde; gruplar arası karşılaştırmalar parametrik testler (Anova, Ki-Kare, Korelasyon analiz, t testi) yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri % 95 güven aralığında  $p < 0,05$  olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmamıza hemşire, sağlık memuru, doktor, sekreter ve temizlik personeline oluşan hastanedeki toplam 360 sağlık çalışanının 102'si (Erkek: 34, (%33,3); Kadın: 68 (%66,7)) katıldı. Çalışmamıza katılan sağlık çalışanlarının çoğunluğu cerrahi bölümde (21, %20,6), yoğun bakımda (17, %16,7), acil serviste (16, %15,7) ve poliklinikte (12, %11,8) alışmaktaydı. Sağlık alışanlarının vücut kitle indeksi (VKİ) Erkek:  $26,31 \pm 3,88$  kg/m<sup>2</sup>, Kadın:  $24,77 \pm 3,87$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Uyku hijyeni indekslerine bakıldığında Er-



kek: 18,08±11,40; Kadın: 14,83±7,39 olarak bulundu. Uyku hijyeni indeksi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) fakat erkeklerde uyku hijyeni indeks puanı daha yüksekti. Acil çalışanları ile temizlik hizmetlerinde çalışanlar arasında uyku hijyeni indeksi puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,029$ ) ve acilde çalışanlarda daha yüksekti. Yoğun bakım ve temizlik hizmetlerinde çalışanlarda da uyku hijyeni indeksi puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,019$ ) ve yoğun bakım çalışanlarında daha yüksekti.

Tablo 1: Birimlere Göre Çalışmaya Katılan Personel Dağılımları

Bölümler	Sayı (n)	Yüzde (%)	Uyku Hijyeni İndeks Puanı (ort±std sapma)
Acil Servis	16	15,7	17,81 ± 9,12
Yoğun Bakım	17	16,7	18,70±12,30
Cerrahi Servis	21	20,6	15,52±6,81
Temizlik İşleri	3	2,9	5,33±5,03
Laboratuvar Birimi	8	7,8	16,75±6,40
İdari Birimler	5	4,9	13,40±6,34
Kovid-Poliklinik	12	11,8	13,41±12,66
Diyaliz Servisi	5	4,9	12,2, ±3,96
Servisler	15	14,7	17,06±6,21
Toplam	102	100,0	

## Tartışma ve Sonuç

Pandemi döneminde bir devlet hastanesinde çalışan sağlık profesyonelleri üzerinde yapılan bu çalışmada erkek çalışanlarda uyku hijyeni indeks puanı daha yüksekti. Ayrıca acil servis ve diğer yataklı sağlık hizmeti veren servislerde uyku hijyeni indeksleri yüksek bulundu.

Uyku özellikleri (yani uyku süresi, uyanmalar, uykuya dalma süresi) vardiyalı çalışan popülasyonlarda uyku hijyeni uygulamalarına kıyasla önemli ölçüde daha fazla ilgi görmüştür (14-15). Uyku hijyeni katılımının değerlendirilmesi, öncelikle kendi kendine bildirim anketleri gibi öznel önlemleri içermektedir. Vardiyalı

çalışanlarda ayrı ayrı uyku hijyeni faktörleri (örneğin kafein alımı, egzersiz düzenliliği, diyet kalitesi vb.) kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (16-18). Bununla birlikte, bu faktörler nadiren uyku hijyeni bağlamında araştırılmıştır. Akşam geç saat tipi (gecikmiş uyku dönemine sahip 'gece kuşu') ve sabah erken tipi (gelişmiş uyku dönemine sahip 'erken kuş') kronotip spektrumunun (19)

iki ucunda yer alır. Kronotipinizi belirli vardiyalarla eşleştirmek, vardiyalı çalışmayı tolere etmeyi kolaylaştırabilir (20). Örneğin, akşam geç saatlerde olanlar gece vardiyalarını daha kolay bulabilirken, sabah erken saatlerde olanlar zorlanacaktır (21).

Yapılan bir çalışmada; Jeong ve Gu; vardiyalı çalışan hemşirelerin stres tepkisi, fiziksel aktivite ve uyku hijyeninin uyku kalitesine etkisini araştırdıkları çalışmalarında; uyku hijyeni eğitiminin stres tepkisini azaltmak için bir strateji olarak uygulanması ve vardiyalı çalışan hemşirelerin uyku kalitelerini iyileştirmek için orta düzeyde fiziksel aktivite yapmasını önermektedirler (22). Chou ve ark., yaptıkları bir diğer çalışmada; hastanede çalışan hemşirelerde uyku hijyeni uygulamasının, anksiyete ve uykusuzluk üzerindeki aracı ve hafifletici etkilerine bakmışlardır. Uyku hijyeni uygulaması yaş ve iş birimi değişkenleri kontrol edildikten sonra anksiyete ve uykusuzluk şiddeti arasındaki ilişkiye aracılık etmiş ve hafifletmiştir. Uyku hijyeni uygulamasını öğrenmeye ve eğitmeye devam etmek hemşirelerin uyku hijyenini artırabilir ve böylece kaygıyı hafifletebilir ve uykusuzluk riskini azaltılabileceğini ortaya koymuşlardır (23). Mastin ve ark., Hindistan'daki sağlık çalışanları arasında aşırı gündüz uyku hali, uyku hijyeni ve çalışma saatlerini araştırmışlardır. 350 gönüllü genç asistan doktor ve sosyodemografik değişkenleri, Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS) ile ölçülen aşırı gündüz uykululuğu (EDS), Uyku Hijyeni İndeksi ile ölçülen uyku hijyeni ve çalışma saatleri dahil edilmiştir. Çalışılan asistan doktorların neredeyse yarısı gündüz aşırı uykululuk sorunu ve uyumsuz uyku hijyeni uygulamaları bildirmiştir. Haftada 80 saatten fazla çalışan doktorlar ve daha uyumsuz uyku davranışları olan doktorların



gündüz aşırı uykululuk sorunu bildirme olasılığı çok daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar; özellikle haftada 80 saatten az çalışan doktorlar için uyku hijyeni ve uyuma saatlerinin gündüz aşırı uykululuk sorununu önleme ve tedavi stratejileri olarak değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmektedirler (24). Yukarıda araştırma sonuçlarına baktığımızda uyku hijyeni eğitimi ve uygulamasının iş ve performans açısından çok önemli yere sahip olduğu, iş yoğunluğu yüksek ve nöbet sisteminin olduğu birimlerde bu durumun daha da kötüleştiği görülmektedir. Bizim bulgularımızda literatür çerçevesinde yoğun birimlerde çalışanlar başta olmak üzere tüm sağlık profesyonellerine uyku hijyeni eğitimi verilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu tür araştırmaların sonuçları, vardiyalı çalışanların istihdamlarının yorucu sonuçlarını en iyi şekilde nasıl yönetecekleri ve geleneksel olmayan zamanlarda olsa bile uykularını optimize etmeleri konusunda eğitim ve öğretimine büyük fayda sağlayacaktır. Bu bölümlerde çalışanlara uyku hijyeni eğitimi verilmesi iş performansı açısından uygun olacaktır.

### Kaynaklar

1. Ellis, E., Grunstein, R. R. (2001). Medico-legal aspects of sleep disorders: Sleepiness and civil liability. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 33-46.
2. Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2010 Dec;14(6):379-89. doi: 10.1016/j.smrv.2010.01.003. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20359916.
3. Hood, B., Bruck, D., & Kennedy, G. (2004). Determinants of sleep quality in the healthy aged: The role of physical, psychological, circadian and naturalistic light variables. *Age and Ageing*, 33, 159-165.
4. Savard, J, Laroche L, Simard S., Ivers H, Morin, C. M. (2003). Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosomatic Medicine*, 65, 211-221.
5. Jefferson CD, Drake, CL, Scofield HM, Myers E, McClure T, Roehrs T, et al. (2005). Sleep hygiene practices in a population-based sample of insomniacs. *Sleep*, 28, 611-615.
6. Tzeng WC, Yang, CI, Lin, Y. R. (2005). Sleep hygiene for female nurses. *The Journal of Nursing*, 52(3), 71-75. (Original work published in Chinese)
7. Grano, N., Vahtera, J., Virtanen, M., Keltikangas-Jarvinen, L., & Kivimaki, M. (2008). Association of hostility with sleep duration and sleep disturbances in an employee population. *International Journal of Behavioral Medicine*, 15(2), 73-80.
8. Cheek RE, Shaver, JL, Lentz MJ. (2004). Variations in sleep hygiene practices of women with and without insomnia. *Research in Nursing and Health*, 27, 225-236.
9. Atlantis E, Chow C. M, Kirby, A, Singh MA. (2006). Worksite intervention effects on sleep quality: A randomized controlled trial. *Journal of Occupational Health Psychology*, 11, 291-304.
10. Wang HH, Kuo Yi, Lee HT, Chung UL, Wu S. M, Sun, JL. (2005). The effectiveness of auricular-acupuncture in the treatment of insomnia in nurses at a regional hospital. *Journal of Evidence-Based Nursing*, 1(4), 283-291. (Original work published in Chinese)
11. Young, T., Rabago, D., Zgierska, A., Austin, D., & Laurel, F. (2003). Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep*, 26, 667-672.
12. LeBourgeois, M. K., Giannotti, F., Cortesi, F., Wolfson, A. R., & Harsh, J. (2005). The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents. *Pediatrics*, 115, 257-265.
13. Mastin, DF, Bryson J, Corwyn R. (2006). Assessment of sleep hygiene using the Sleep Hygiene Index. *Journal of Behavioral Medicine*, 29, 223-227.
14. Arora V, Georgitis E, Woodruff J, Humphrey H, Meltzer M. Improving sleep hygiene in medical interns. *Intern Med* 2007;167(16).
15. Kogi K. International research needs for improving sleep and health of workers. *Ind Health* 2005;43(1):71e9.
16. Costa G. The impact of shift and night work on health. *Appl Ergon* 1996;27(1):9e16
17. Harma M, Tekanen L, Sjoblom T, Alikoski T, Heinsalmi P. Combined effects of shift work and life-style on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness. *Scand J Work Environ Health* 1998 Aug;24(4):300e7.
18. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med* 2003 Mar;53(2): 103e8



19. Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Salmi R, et al. Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int* 2016;33(7).
20. Razavi, P., Devore, E. E., Bajaj, A., Lockley, S. W., Figuerio, M. G., Ricchiuti, V., ... & Schernhammer, E. S. (2019). Shift work, chronotype, and melatonin rhythm in nurses. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 28(7), 1177-1186.
21. Ritonja J, Aronson KJ, Matthews RW, Boivin DB, Kantermann T. Working time society consensus statements: individual differences in shift work tolerance and recommendations for research and practice. *J Ind Health* 2019;57(2): 201e12.
22. Jeong, J. Y., & Gu, M. O. (2016). The influence of stress response, physical activity, and sleep hygiene on sleep quality of shift work nurses. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, 17(6), 546-559
23. Chou TL, Chang LI, Chung MH. The mediating and moderating effects of sleep hygiene practice on anxiety and insomnia in hospital nurses. *Int J Nurs Pract*. 2015 May;21 Suppl 2:9-18. doi: 10.1111/ijn.12164. PMID: 26125570.9
24. Mastin, D. F., Siddalingaiah, H. S., Singh, A., & Lal, V. (2012). Excessive daytime sleepiness, sleep hygiene, and work hours among medical residents in India. *Journal of Tropical Psychology*, Volume 2, e4:1-11.



# Sleep and Immune System; Best Weapon Against to Coronavirus

## Uyku ve Bağışıklık Sistemi; Koronavirüse Karşı En İyi Silah

Ghsoon Ismael, Mustafa Saygın

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyojji ABD, Isparta.

### Öz

Koronavirüsler (CoV'ler), günümüzde çok çeşitli doğal konakçılara sahip olan en büyük pozitif - duyarlı RNA virüsü grubudur. Bağışıklık cevabı CoV enfeksiyonunu kontrol etmek ve sonlandırmak için esastır, ancak düzensiz bağışıklık cevapları immünopatolojiye ve ölümün önde gelen nedeni olan pulmoner gaz değişimlerinde bozulmaya yol açabilir. Uyku, bağışıklık hücrelerinin dağılımını ve enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu etkileyen fizyolojik sistemleri değiştirerek bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Uyku sırasında metabolik talep düşüktür. Bu nedenle uyku ertesi gün maruz kalınabilecek patojenlere ve enfeksiyonlara karşı vücudun bağışıklık sistemini hazırlama şansı verir. Örneğin; sirkadiyen faktörler vücudun geceleri enfeksiyonlara karşı savunmasını sağlayan uykudan önce artan IL-6 seviyesini artırır. Uyku bozuklukları, efektör sistemlerde bağışıklık sisteminin düzenlenmesinden sorumlu olan değişikliklere yol açarak ve bu da enflamatuvar yanıtta anormal artışlara neden olur. Güçlü inflamatuvar yanıt sonucunda görülen bağışıklık sisteminin aşırı aktivaasyonu, COVID-19 hastalığında en önemli ölüm sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle enfeksiyon ile mücadelede kaliteli uykunun önemi dikkat çekicidir. Uyku bozukluğu; enflamasyonun hücrelerde ve organ fonksiyonlarında olumsuz etkiye, şiddetin artışına, ölüme neden olabilecek olumsuz etkilere ve bağışıklık yanıtının yanlış ayarlarına yol açabilir. Bu nedenle, bu makalede, enfeksiyonlara karşı vücut bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde ve optimize edilmesinde düzenli ve kaliteli uykunun önemi anlatılmak istendi.

**Anahtar kelimeler:** Uyku, İmmün sistem, Covid-19

### Abstract

Coronaviruses (CoVs) are the biggest group of positive-sense RNA viruses those have a wide range of natural hosts have been known up today. The immune response is fundamental to control and terminate CoVs infection, although, dysregulated immune responses may lead to immunopathology and impairments in pulmonary gas exchanges which is the leading cause of death. Sleep has a fundamental role in regulation of immune functions by changing the physiological systems that affect the distribution of immune cells and the expression of inflammatory cytokines. The metabolic demand during sleep is low, so it gives a chance to prepare the body's immune system to fight the pathogens and infections that would expose to it the next day. As well as, circadian factors enhance the increasing IL-6 level before sleep that enables the body to defend against infections at night. The sleep disturbances lead to the alterations in the effector systems that responsible for the regulation of the immune system which in turn causes abnormal increments in the inflammatory response. As the over-activation of the immune system that occurs due to robust inflammatory response considered the most important cause of death in COVID-19 disease, we can speculate the importance of sufficient regular sleep in the war against this infection. Minimizing the adverse effect of inflammation on the body owning cells and organ functions since the disturbance of sleep may lead to negative effects and maladjustments of immune response that may lead to increase the severity of infections and subsequent death. So we focused in this article review on the importance of sleeping quality and regularity in the regulation and optimizing of the body immune responses against infections.

**Key word:** Sleep, Immune system, Covid-19

Dr. Ghsoon Ismael

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı Çünür, Isparta

Tel: 0246 211 33 10

E mail: guhsooni@gmail.com

Fax: +90 246 2371165





## 1. Introduction

In December 2019 in China's city called Wuhan, severe acute respiratory distress syndrome coronavirus (SARS-CoV) new generation was first identified and named as SARS-CoV-2 (1). This virus identified as a novel coronavirus (nCoV) and formally named by world health organization as 2019 nCoV at 7 January 2020 (2).

## 2. What Is Coronaviruses?

Coronaviruses are non-segmented, enveloped, positive-sense single-stranded RNA virus genomes. It is largest known viral RNA genome because it's size about 26 - 32 kilo bases. The virion has a nucleocapsid contain genomic RNA and phosphorylated nucleocapsid (N) protein that located in phospholipid bilayers and coated by 2 different types of spike proteins, one of them the spike glycoprotein trimer (S) that can be found in all CoVs, and the other hem-agglutinin esterase (HE) which present in some CoVs. The envelope (E) protein and the membrane (M) protein (a type III trans-membrane glycoprotein) are found among S proteins in viral coat.

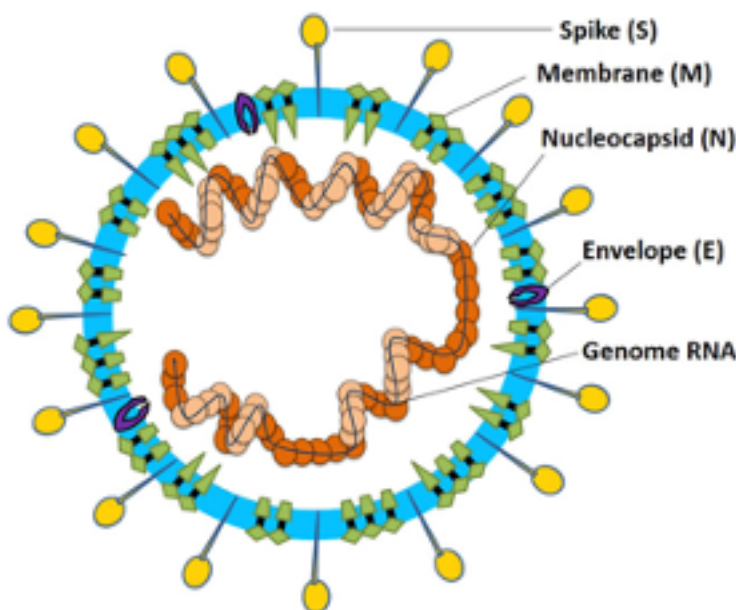


Fig.1. Schematic structure of the coronavirus (3).

Genotypically and serologically the coronavirus subfamily divided into 4 generations;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$  CoVs. Human coronavirus infections are caused by  $\alpha$  and  $\beta$  CoVs. The infections with these viruses are generally associated with upper respiratory tract infections, that leading to the signs and symptoms usually include headache, cough and fever; however, lower respiratory tract infections may also be occurred (3). Depending on the degree of infection and the body immune response of infected persons this infection can cause a disease range from mild asymptomatic to sever life threatening disease.

## 2. Effects of Sleep on Immune Response

Today it is clearly known that sleep is one of most important factor to maintain psychological and physiological health. Sufficient regular sleep is essential for continuation and potentiation the functions of different body organs and systems. Immune system is one of body systems that affected by sleeping regulated itself depending on circadian rhythm. Sleep has essential role in regulation of the immune functions by changing the physiological systems that affect the distribution of immune cells and the expression of inflammatory cytokines (4). The cells that contribute in the immune response are divided into nonspecific immune cells for example, neutrophils, monocytes, natural killer (NK) cells, and the specific immune cells for example, T and B lymphocytes. Under regular sleep-wake conditions, depending on the cell type, immune cells exhibit robust diurnal rhythms with the night or daytime maximum (5). Cortisol that causes up-regulation of the chemokine receptor CXCR4 regulates rhythms of white blood cells (WBC) with a peak count at night, like naive T helper (Th) cells, and as a result, enhance retention of these cells to the bone marrow (6). Furthermore, epinephrine that coordinate the rhythms of WBCs



with a peak count during the daytime, like cytotoxic NK cells, will promote releasing of these cells from marginal pool by prompt inhibition of adhesive fractalkine receptors (CX3CR1) signaling (6, 7). The redistributions of naive and central memory T cells to the bone marrow that controlled by cortisol during the day was interpreted as a mechanism to pause adaptive immune responses and to prevent cortisols apoptotic effects on these cells during stress. On other hand, during daytime the adrenaline act to increase circulating cytotoxic effector cells that in turn thought to support immediate effector immune defense against tissue damage and infections which mostly happens during the active period (8). By maintaining a stable rhythm for epinephrine and cortisol, sleep can strengthen these counteract leukocyte rhythms. On top of the circadian rhythm, it's shown that during night sleep, lymphocytes, monocytes, and NK-cell counts are markedly decrease (5, 9). The reductions in cell count of monocytes, lymphocytes, and NK cells mostly due to enhancing effects of sleep on "silence period" in catecholamine release which likely to contribute to enhancing the margination of these cells during sleep. Some studies show that circadian T-cell count in the circulation run in parallel with the lymph nodes contents of these cells with a peak count at rest period (10, 11). Several animal and human data show that during nocturnal sleep low level of lymphocyte count in efferent lymphatic vessels (in comparison with their level during daytime waking) was associated with an aggregation of lymphocytes in lymph nodes during this period (12, 13). So, we can speculate that the nocturnal sleep-associated low cortisol levels may constitute the primary cause of releasing of naive Th cells from bone marrow, and thereby, normal sleep can ultimately assist the aggregation of these cells in lymph nodes and as a result, facilitate the meeting of antigen-presenting cells (APC) and antigens (7), so the sleep facilitates the initiation of adaptive immune responses. Cortisol is a hormone that secreted from adrenal gland and has a funda-

mental role in the coordination of immune responses. It's found that it reduce or prevent releasing of substances that cause inflammation in the body , .As it inhibit production of interleukin (IL)-12, interferon (IFN)-gamma, IFN-alpha, and tumor-necrosis-factor (TNF)-alpha by APCs and Th1 cells, on the other hand cortisol up regulates IL-13, IL-10, and IL-4 by Th2 cells. This results in a shift toward a Th2 immune response rather than general immunosuppression. The induction of the stress system that occurs in case of infection will lead to an increase in cortisol level this will serve as a protective mechanism that prevent the over activation of the inflammatory responses (14). Although the regularity and quantity of sleep is essential to maintain general health it is important to refer that sleep quality also affects our physiological and psychological functions. Sleep, as determined by electroencephalogram, is composed of two phases; non rapid eye movement (NREM) and rapid eye movement (REM). Sleep in the past also divided into; N1, N2, and N3 or slow-wave sleep (SWS) (4), which is predominant in the early stage of sleep and is responsible for getting restfulness during sleep. It is found that getting deep sleep (N3 sleep) is very important to restore many body functions as detoxification of brain, physical recovery, maintain the metabolic balance and energizing of the immune system (15). Some studies suggest that different sleep stages may influence the activities of cytokines, so during early stage of sleep when SWS is predominant there is increasing in inflammatory cytokines while there is a high level of IL-6 and its receptor during later stages of sleep with the dominance of REM sleep. In addition, the amount of REM sleep would affect the level of a toll like receptor 4 - stimulated monocyte production of IL-6 in the morning (16). Interestingly, the amount and depth of SWS have a substantial role in the initiating adaptive immune response and memory T cells, thereby it assist eradication of different pathogens (17). From previously mentioned we can suggest that sleep might serve to support the organized and



balanced adaptation of our bodies to the immunological challenges and prepare our immune systems to optimize its function to get rid of pathogens and tumor cells. This enables us to evaluate the importance of sleep quality, quantity, and regularity in supporting our balanced immune defense, since the COVID 19 disease-associated complications and threatening occurs due to under or over-activation of the immune system. In addition to the importance of natural immunity in defending against SARS CoV-2 infection to avoid respiratory and other multiple organ long-term complications that occur due to extreme inflammatory system activation named cytokine storm.

### 3. Sleep regulatory effect on anti and Pro-inflammatory mechanisms

By the coordination of distribution of immune cells in the human body and by promoting the production of antiviral cytokines, regular nocturnal sleep, jointly with circadian factors, consolidate the adaptive immune responses to viral infections. During nighttime sleep, T cells and APCs move from the circulation and aggregate in lymphoid tissue (9). Increasingly, sleep activate T cells to produce more IL-2 and IFN- $\gamma$  that in turn provoke activation of this cell type, and dendritic cells and monocytes to produce more IL-12 which has a critical role in enhancing Th1 cell-type immune responses (7, 18). At nighttime sleep, there is shifting to Th1 cell-type immune responses, and this shifting thought to be related to sleep which occurs due to down-regulation of anti-inflammatory cytokine IL-10 expression in monocytes at the same time up-regulation of IFN- $\gamma$  expression in T cells (18, 19). Interestingly, later studies revealed that during sleep the mechanisms of immune defense are clearly improved (16). By the potential and synchronized aggregation and maturation of APCs in lymphoid tissues, the variability of T cell receptors that are available to participate in immune responses thought to be enhanced by sleep (19, 20). Moreover, decreased levels of catecholamines and cortisol, in addition to increased levels of

prolactin and growth hormone are possibly responsible for the suppressing and augmenting effects of sleep on anti- and pro-inflammatory cytokines, respectively (21, 22). This particular endocrine effects mainly happen through the early stage of night sleep simultaneously with (SWS) this referred to the importance of SWS in the coordination of immune function. Furthermore, as previously mentioned, the sleep by its enhancing effect on IL-12 expression and the fundamental role of APC-derived IL-12 in the activation of T cell's type-1 cytokine profile, this can suggest the association between SWS and the shifting of type-1/type-2 cytokine balance toward type-1 activity (23, 24).

In summary, when destabilizing influences (immune-suppressants, stress) reach a minimum at night, nocturnal sleep together with circadian rhythm enhances starting the adaptive immune responses regionally in the peripheral lymphatic tissues, this occur by promoting homing the Th cells and releasing the endogenous adjuvants which are mostly pro-inflammatory and potentially damaging. So strong anti-inflammatory signals limit these processes to specific periods and suppress it during daytime waking. In contrast, along wakening in the day, activity and stress enhance cytotoxic effector functions immediately against tumor cells and invading pathogens (25, 26). This systemic organization of immune defense in time and space represents the physiological basis for the commonly held belief that sleep consolidate the immune defenses (27). A recent study shows that the persons who slept for short periods for weeks are more susceptible to the common cold after exposing to rhinovirus infection (28).

### 4. Immune Response to Coronaviruses

After entry of viral particles to the upper respiratory tract through the nose, eyes or mouth, breathing will carry some particles into the lower parts of the lungs where the coronavirus spike proteins are found. These proteins acting as a key lock into epithelial cells those line the airways and alveoli. SARS-CoV2 had the ability to remain undiagnosed for the long



time more than those of many coronaviruses and its spike proteins can enter to lung cells by unlocking its ACE2 proteins. As they enter these cells the coronaviruses steal the cell's machinery, multiply, replicate and infect adjacent cells. On the surface of the viruses, there is a tell-tale signature called antigens, these antigens are responsible for activation of the immune systems with the enhancing of certain types of leukocytes to release cytokines and subsequent production of antibodies that all together lead to destroying viral particles (29). From the cytokines that have the most potent antiviral defense are type I/III-IFNs as well as TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-6, and IL-1 also have the role in enhancing antiviral program in the target cells and potentiation of the adaptive immune responses. Early and proper localization of IFN-I can effectively restrict CoV infections (30, 31). In vitro, some evidence showing that SARS-CoV2 is sensitive to IFN-I/ III pretreatment (32, 33). Anyway, the specific IFN-stimulated genes (ISGs) that responsible for mediating these protective actions are till now under discussion. Some studies show that the lymphocyte antigen-6 complex locus-E interferes with membrane fusions those mediated by SARS-CoV2 spike (S) proteins (34, 35). Possibly, the IFN-induced trans-membrane family proteins also prevents entrance of SARS-CoV2 (36). Altogether, as a part of innate immunity NK cell also had an important protective roles against SARS-CoV2. The activations of CD56 CD16+ NK cells may induced when these cells recognize the Fc receptors of immunoglobulin1 (IgG1) and IgG3 antibodies that released and bind to the infected cells surface antigens or to extracellular virions during infections with SARS-CoV-2 (37, 38). This interaction will lead to lysis of infected cell through antibody-mediated cellular cytotoxicity and induce the NK cells to produce cytokines (39). The cytotoxicity of NK cells can be regulated by their expression of activating and inhibitory receptors and activation of these cells during SARS-CoV2 infection although it is very important in limiting the infections but also may lead to cytokine storm

in acute respiratory distress syndrome (37). T-cells have a very important role in the war against virus infections since CD4 T-cells support the B-cells to produce immunoglobulins and coordinate other immune cells responsiveness, while CD8 T-cells minimize the virus load by lysing the virus-infected cells. Some evidences show that, in moderate and severe cases of COVID 19, there is a reduction in circulating lymphocyte count with markedly dropped CD4 and CD8 T-cells counts (40- 43). The extent of this reduction in lymphocyte count found to be more evident in CD8 T-cells in intensive care units patients and correlate with the severity and mortality associated with COVID-19 disease (44- 47). In contrast in mild COVID 19 cases, there is a normal or slight increase T lymphocyte count (48). There are many mechanisms that explain these findings, one of them; the circulating lymphocyte level is shown to be affected by the inflammatory cytokine environment. In fact, the reduction in lymphocyte counts appeared related to IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels whereas patients during convalescence period show restoring its normal lymphocyte counts along with reducing pro-inflammatory cytokine levels (49, 50). Some cytokines like TNF- $\alpha$  and IFN-I may enhance redistribution of T cells to the lymphoid tissue and increase their attachments to endothelium as a result, decreasing their circulating levels (51). In addition, over activation of T cells in severe cases of COVID-19, probably make their to be exhausted as they are continuously express inhibitory markers and generally their functions and cytotoxicity have been reduced. While the convalescent patients found to have increased level of follicular helper CD4 T cells and the effector molecules (such as granzyme A, granzyme B, and perforin) level also elevated (52). Despite the important effects of T-cells, maladjusted T-cell responses may lead to immunopathology (40, 53- 57). The humoral immune responses are essential for eradication of viral infections and constitutes an important portion of a memory response. SARS, CoV-2 trigger strong B-cell responses that proved by identifying



virus-specific IgA, IgG, IgM, and neutralizing IgG antibodies within a few days after infection (58). During the acute and convalescent phases of COVID 19 disease plasma cells form and continuously release immunoglobulins even after subsiding of infection and thereby establishing the serological memory. Longterm protection against reinfection has been achieved when long-lived memory B cells generate new high-affinity plasma cells (37). The extent of memory responses not yet be known but some studies emphasize that IgG specific to COVID 19 trimeric spike protein can be identified up to 2 months from the appearing of symptoms after that its titer begun to decrease (59).

In general, during viral infections, host factors trigger the immune responses against these viruses and when this immune response becomes out of control, it may lead to damaging of lung tissue, impair its function, and reduce its capacity. Chemotactic factors are fundamental in propagation of immune response against viral infection, given their regulatory effects in vasodilatations and migration of WBCs in the affected lungs. For this, spectral changes in chemotactic factors may result in maladjustment of immune response. Immune insufficiency or misdirection may provoke virus replication and cause tissue damage. on the other hand, overactive immune responses will lead to immunopathology (29).

### Conclusion

Memory T cells, constitute an important component of the immune system, provide immune memory and, consequently, protection against infections is permanent. The formation of memory cells will be the most important tool of immunity in COVID19, which is new to our lives, and because the SARS-CoV-2 outbreak has recently emerged it is not yet possible to identify the extent and nature of long-term memory response. For this, a strong immune system is needed when the virus is taken into the body. In addition to the importance of organized, balanced immune response that can eradicate this

infection even without appearing of symptoms to avoid the complications arise due to under or over activation of the immune response. So one of the most important tools to consolidate and coordinate our immune systems whether in terms of timing or determining the type and strength of its responses is sleep. Therefore, in this article, we focused on the role of healthy, regular, sufficient sleep in addition to the role of sleep quality in organizing and optimizing the immune function that enables the patients to recover from this infection without any long-term complications.

### References

- 1) W. H. Organization, "Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 3," 2020.
- 2) W. H. Organization, "Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV)infection: interim guidance, 10 January 2020," World Health Organization, 2020.
- 3) G. Li et al., "Coronavirus infections and immune responses," *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 4, pp. 424-432, 2020, doi: 10.1002/jmv.25685.
- 4) M. R. Irwin, "Sleep and inflammation: partners in sickness and in health," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 19, no. 11, pp. 702-715, 2019.
- 5) S. Dimitrov, T. Lange, K. Nohroudi, and J. Born, "Number and function of circulating human antigen presenting cells regulated by sleep," *Sleep*, vol. 30, no. 4, pp. 401-411, 2007.
- 6) S. Dimitrov, C. Benedict, D. Heutling, J. Westermann, J. Born, and T. Lange, "Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets," *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 113, no. 21, pp. 5134-5143, 2009.
- 7) T. Lange, S. Dimitrov, and J. Born, "Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system: Annals of the New York Academy of Sciences," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1193, pp. 48-59, 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x.
- 8) A. Arjona and D. K. Sarkar, "Are circadian rhythms the code of hypothalamic-immune communication? Insights from natural killer cells," *Neurochem. Res.*, vol. 33, no.



- 4, pp. 708–718, 2008.
- 9) J. Born, T. Lange, K. Hansen, M. Mölle, and H.-L. Fehm, “Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells,” *J. Immunol.*, vol. 158, no. 9, pp. 4454–4464, 1997.
- 10) A. I. Esquifino, L. Selgas, A. Arce, V. Della Maggiora, and D. P. Cardinali, “Twenty-four-hour rhythms in immune responses in rat submaxillary lymph nodes and spleen: effect of cyclosporine,” *Brain. Behav. Immun.*, vol. 10, no. 2, pp. 92–102, 1996.
- 11) M. G. Bonacho, D. P. Cardinali, P. Castrillon, R. A. Cutrera, and A. I. Esquifino, “Aging-induced changes in 24-h rhythms of mitogenic responses, lymphocyte subset populations and neurotransmitter and amino acid content in rat submaxillary lymph nodes during Freund’s adjuvant arthritis,” *Exp. Gerontol.*, vol. 36, no. 2, pp. 267–282, 2001.
- 12) F. A. L. M. Eng and H. Moldofsky, “The relationship of lymphocytes in blood and in lymph to sleep/wake states in sheep,” *Sleep*, vol. 23, no. 2, p. 1, 2000.
- 13) A. Engeset, J. Sokolowski, and W. L. Olszewski, “Variation in output of leukocytes and erythrocytes in human peripheral lymph during rest and activity,” *Lymphology*, vol. 10, no. 4, pp. 198–203, 1977.
- 14) I. J. Elenkov, “Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1024, no. 1, pp. 138–146, 2004.
- 15) Q. Sleep, Q. O. F. Sleep, and Q. V. S. Quality, “Quantity of Sleep Vs Quality of Sleep : Why this is Important ? Quantity of Sleep,” pp. 1–11, 2020.
- 16) L. Redwine, J. Dang, M. Hall, and M. Irwin, “Disordered sleep, nocturnal cytokines, and immunity in alcoholics,” *Psychosom. Med.*, vol. 65, no. 1, pp. 75–85, 2003.
- 17) T. Lange, S. Dimitrov, T. Bollinger, S. Diekelmann, and J. Born, “Sleep after vaccination boosts immunological memory,” *J. Immunol.*, vol. 187, no. 1, pp. 283–290, 2011.
- 18) T. Lange, S. Dimitrov, H. L. Fehm, J. Westermann, and J. Born, “Shift of monocyte function toward cellular immunity during sleep,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 166, no. 16, pp. 1695–1700, 2006, doi: 10.1001/archinte.166.16.1695.
- 19) J. Westermann, T. Lange, J. Textor, and J. Born, “System consolidation during sleep—a common principle underlying psychological and immunological memory formation,” *Trends Neurosci.*, vol. 38, no. 10, pp. 585–597, 2015.
- 20) L. Besedovsky, T. Lange, and M. Haack, “The sleep-immune crosstalk in health and disease,” *Physiol. Rev.*, vol. 99, no. 3, pp. 1325–1380, 2019.
- 21) C. Hermann et al., “Endogenous cortisol determines the circadian rhythm of lipopolysaccharide-but not lipoteichoic acid-inducible cytokine release,” *Eur. J. Immunol.*, vol. 36, no. 2, pp. 371–379, 2006.
- 22) S. Dimitrov, T. Lange, H. L. Fehm, and J. Born, “A regulatory role of prolactin, growth hormone, and corticosteroids for human T-cell production of cytokines,” *Brain. Behav. Immun.*, vol. 18, no. 4, pp. 368–374, 2004.
- 23) S. Dimitrov, T. Lange, S. Tieken, H. L. Fehm, and J. Born, “Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans,” *Brain. Behav. Immun.*, vol. 18, no. 4, pp. 341–348, 2004.
- 24) N. Petrovsky, “Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction,” *Immunol. Cell Biol.*, vol. 79, no. 4, pp. 350–357, 2001.
- 25) S. Suzuki et al., “Circadian rhythm of leucocytes and lymphocyte subsets and its possible correlation with the function of the autonomic nervous system,” *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 110, no. 3, pp. 500–508, 1997.
- 26) I. Berczi, A. Quintanar-Stephano, and K. Kovacs, “Neuroimmune regulation in immunocompetence, acute illness, and healing,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1153, no. 1, pp. 220–239, 2009.
- 27) C. A. Everson and L. A. Toth, “Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation,” *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 278, no. 4, pp. R905–R916, 2000.
- 28) S. Cohen, W. J. Doyle, C. M. Alper, D. Janicki-Deverts, and R. B. Turner, “Sleep habits and susceptibility to the common cold,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 169, no. 1, pp. 62–67, 2009.
- 29) “Coronavirus | How does the immune system respond to a coronavirus attack? - The Hindu.” <https://www.thehindu.com/sci-tech/health/coronavirus-how-does-the-immune-system-respond-to-a-coronavirus-attack/article31319716.ece> (accessed Apr. 22, 2020).
- 30) R. Channappanavar et al., “Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage



responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice," *Cell Host Microbe*, vol. 19, no. 2, pp. 181-193, 2016.

31) R. Channappanavar et al., "IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes," *J. Clin. Invest.*, vol. 129, no. 9, 2019.

32) D. Blanco-Melo et al., "Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19," *Cell*, 2020.

33) M. L. Stanifer et al., "Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection, replication and spread in primary human intestinal epithelial cells," *bioRxiv*, 2020.

34) S. Pfaender et al., "LY6E impairs coronavirus fusion and confers immune control of viral disease," *bioRxiv*, 2020.

35) X. Zhao et al., "LY6E Restricts the Entry of Human Coronaviruses, including the currently pandemic SARS-CoV-2," *bioRxiv*, 2020.

36) I.-C. Huang et al., "Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus," *PLoS Pathog.*, vol. 7, no. 1, 2011.

37) N. Vabret et al., "Immunology of COVID-19: current state of the science," *Immunity*, 2020.

38) F. Amanat and F. Krammer, "SARS-CoV-2 vaccines: status report," *Immunity*, 2020.

39) M. A. Moody and T. A. Von Holle, "Influenza and antibody-dependent cellular cytotoxicity," *Front. Immunol.*, vol. 10, p. 1457, 2019.

40) G. Chen et al., "Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019," *J. Clin. Invest.*, vol. 130, no. 5, 2020.

41) S. Nie, X. Zhao, K. Zhao, Z. Zhang, Z. Zhang, and Z. Zhang, "Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study," *medRxiv*, 2020.

42) F. Wang et al., "Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia," *J. Infect. Dis.*, vol. 221, no. 11, pp. 1762-1769, 2020.

43) Q. Zeng, Y. Li, G. Huang, W. Wu, S. Dong, and Y. Xu, "Mortality of COVID-19 is associated with cellular immune function compared to immune function in Chinese

Han population," *Medrxiv*, 2020.

44) B. Diao et al., "Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)," *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 827, 2020.

45) J. Liu et al., "Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients," *EBioMedicine*, p. 102763, 2020.

46) W. Wang, J. He, and S. Wu, "The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis," *Medrxiv*, 2020.

47) Y. Zhou et al., "Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients," *Natl. Sci. Rev.*, 2020.

48) B. Liu et al., "Persistent SARS-CoV-2 presence is accompanied with defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients," *medRxiv*, 2020.

49) S. Wan et al., "Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)," *MedRxiv*, 2020.

50) I. Thevarajan et al., "Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19," *Nat. Med.*, vol. 26, no. 4, pp. 453-455, 2020.

51) E. Kamphuis, T. Junt, Z. Waibler, R. Forster, and U. Kalinke, "Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia," *Blood*, vol. 108, no. 10, pp. 3253-3261, 2006.

52) M. Zheng et al., "Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients," *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 17, no. 5, pp. 533-535, 2020.

53) Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng, D. Wang, and C. Zhao, "Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients," *Natl. Sci. Rev.*, 2020.

54) H. Huang et al., "High levels of circulating GM-CSF+ CD4+ T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: a prospective cohort study," *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 16, no. 6, pp. 602-610, 2019.



- 55) C. Qin et al., "Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China," Clin. Infect. Dis., 2020.
- 56) C. Guo et al., "Tocilizumab treatment in severe COVID-19 patients attenuates the inflammatory storm incited by monocyte centric immune interactions revealed by single-cell analysis," BioRxiv, 2020.
- 57) L. Lei et al., "The phenotypic changes of  $\gamma\delta$  T cells in COVID-19 patients," medRxiv, 2020.
- 58) A. T. Huang et al., "A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease," medRxiv, 2020.
- 59) E. R. Adams et al., "Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays," 2020.





## Koronavirüs (COVID-19) ve Sinir Sistemi; Bilinenlerin Ötesinde

### Coronavirus (COVID-19) and Nervous System; Beyond the Known

Ayşegül Yurt, Mustafa Saygın

Süleyman Demirel Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fiziyoloji Ana Bilim Dalı.

#### Öz

Son yirmi yılda farklı formlarda karşımıza çıkan korona virüsler, hafif soğuk algınlığından şiddetli vakalara neden olabilen bir virüs ailesidir. Son olarak 2019 yılının sonlarında ortaya çıkan yeni tip korona virüs (Covid-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2) oldukça bulaşıcı özelliğe sahiptir. Mortalite oranı düşük, morbidite oranı ise yüksektir. Bu güne kadar yaklaşık 17 milyon vakanın görülmesine ve 700 bin kadar ise ölüme neden olmuştur. Korona virüsler tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. Genetik ve antijenik özelliklerine dayanarak dört alt gruba ayrılır. Alfa-coronavirüsler, Beta-coronavirüsler, Delta-coronavirüsler ve Gama-coronavirüsler. SARS-CoV2'nin hedef reseptörü ACE2 enzimidir. ACE2 enzimi; vücutta yaygın olarak akciğerler, kardiyovasküler sistem, böbrekler, sinir sistemi ve kılcal damar endoteli dahil birçok dokuda ekspres edilir. Dolayısıyla kan dolaşımına bir kere vücuda giren virüs birçok dokuda semptomlara neden olur. Koronavirüsler; solunum, sindirim, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olur. Nöroinvazif eğilim gösteren korona virüsler; kan beyin bariyerinin kılcal damar endotelinde yıkıma neden olur, sitokin fırtınası ile damar geçirgenliğini artırarak veya periferik sinirlerdeki (koku siniri, vagus siniri) ACE2 enzimine tutunarak santral sinir sistemine ulaşabilir. Nörodejeneratif hastalıkları arttırabilir, presemptomatik hastaları semptomatik hale getirebilir. Nörodejeneratif hastalıkların altta yatan mekanizmasının sitokin fırtınası olması, Covid-19'lu hastaların daha sonra ki süreçlerde de nörodejeneratif hastalık profili açısından değerlendirilmesi gerektiği öngörülmektedir. Bu çalışmanın amacı SARS-CoV2'nin sinir sistemi üzerinde ki olası etkilerine ve enfekte olan bireyleri daha sonraki süreçte olası nörodejeneratif hastalıklar açısından değerlendirilmesine dikkat çekmektir.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV2, Sinir Sistemi, ACE2 enzimi, Sitokin Fırtınası, Uyku

#### Abstract

Corona viruses, which have appeared in different forms in the last two decades, are a family of viruses that can cause severe cases from mild colds. Finally the new type of corona virus (Covid-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2), which appeared in late 2019, has a highly contagious feature. The mortality rate is low and the morbidity rate is high. Until today about 17 million cases and it caused the death of approximately 700 thousand patients. Corona viruses are enveloped viruses with a single stranded RNA genome. It is divided into four subgroups according to its genetic and antigenic properties. Alpha-coronaviruses, Beta-coronaviruses, Delta-coronaviruses and Gamma-coronaviruses. The target receptor of SARS-CoV2 is the ACE2 enzyme. ACE2 enzyme is commonly expressed in the body in many tissues, including the lungs, cardiovascular system, kidneys, nervous system, and capillary endothelium. Therefore, the virus that enters the blood circulation once causes symptoms in many tissues. Coronaviruses; causes respiratory, digestive, hepatic and neurological diseases. Corona viruses with neuroinvasive tendency; it causes destruction in the capillary endothelium of the blood brain barrier, it can reach the central nervous system by increasing the vascular permeability by storming cytokines or by attaching to the ACE2 enzyme in the peripheral nerves (smell nerve, vagus nerve). It can increase neurodegenerative diseases and make presymptomatic patients symptomatic. It is to predict that the underlying mechanism of neurodegenerative diseases is cytokine storm, and patients with Covid-19 should be evaluated in terms of neurodegenerative disease profile later on. The aim of this study is to draw attention to the possible effects of SARS-CoV2 on the nervous system and the evaluation of infected individuals in terms of possible neurodegenerative diseases in the later process.

**Key words:** SARS-CoV2, Nervous System, ACE2 Enzyme, Cytokine Storm, Sleep

Öğr. Gör. Ayşegül Yurt

Iğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO Karaağaç Kampüsü, Merkez, Iğdır

Tel: 0 476 2230010

E mail: aysegul.yurt@igdir.edu.tr



### Koronavirüs Ailesi

Son yirmi yılda üç defa farklı formlarda karşımıza çıkan korona virüsler; hafif soğuk algınlığından şiddetli vakalara neden olabilecek bir virüs ailesidir. 2002-2003 yıllarında ortaya çıkan SARS-CoV(SARS) korona virüsü, 2012 yılın da ise MERS-CoV korona virüsü büyük salgınlara neden olarak halk sağlığını tehdit etmiştir. 2019 yılının Aralık ayında meydana gelen ve pnömoniye neden olan yeni tip korona virüs (Covid-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2), oldukça bulaşıcı özelliğe sahip bir virüştür ve ciddi salgına neden olduğu için Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından küresel bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir (1).

Korona virüsler tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. Genetik ve antijenik özelliklerine dayanarak alfa-coronavirüsler, beta-coronavirüsler, delta-corona virüsler ve gama-coronavirüsler olarak dört gruba ayrılır (2). SARS-CoV2, SARS ile farklılık ve benzerlikler göstermektedir, insanı hızlı enfekte edebilen yeni bir beta koronavirüştür (3). Koronavirüsler; insanlar, diğer memeliler ve kuşlar arasında geniş bir şekilde dağılım gösterir, solunum, sindirim, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olur. Uzun süre model sistemler sağlayan ensefalit ve multiple skleroz gibi santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarının incelenmesi için en iyi çalışılan koronavirüs türü, beta korona virüslerdir (4).

Viral enfeksiyonlar; virüsün konakçı hücrenin içine girmesine bağlıdır, hücre içine girmek için hücrenin reseptör mekanizmalarını kullanır. SARS ve SARS-CoV2 gibi korona virüslerin hücresel reseptörleri ACE2 enzimi, Tip II transmembran serin proteaz ailesine ait olan transmembran proteaz serin tip2 (TMPRSS2) enzimleridir. SARS-CoV2'nin ACE2 enzimine yüksek afiniteli bağlandığı gösterilmiş (5), TMPRSS2'nin ise SARS-CoV ve SARS-CoV2'nin konakçı hücrelere girişi için çok önemli olduğu gösterilmiştir (6). SARS-CoV2'nin hücre girişi, S proteininin spesifik hücresel reseptöre bağlanmasına ve S proteininin konakçı hücre proteazları tarafından hazırlanmasına bağlıdır. SARS-CoV2, hücresel reseptör

ACE2'ye bağlanmak için S1 alanı içindeki reseptör bağlanma alanını kullanır; bu durum, TMPRSS2'nin S1 ve S2 bölgelerinde protein S'nin bölünmesi üzerindeki etkilerini tetikleyebilir ve viral giriş için hücre zarı füzyonunu başlatabilir. Virüs girişinin reseptörleri ve araçları viral konak ve hücreyi belirlemek için önemli olduğundan, SARS-CoV2 enfeksiyonunun yolu ve enfekte olmuş organ, ACE2 ve TMPRSS2'nin ekspresyonuna ve dağılımına bağlı olabilir. ACE2 ve TMPRSS2'nin yalnızca akciğer dokularında değil, aynı zamanda kalp, böbrek, karaciğer, kolon, yemek borusu, beyin, safra kesesi ve testis dahil olmak üzere akciğer dışı organlarda da eksprese edildiğini göstermiştir (6-8).

### SARS-CoV2'nin Hedef Reseptörü ve RAS

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), esas olarak anjiyotensin II (Ang II) hormonu yardımıyla kardiyovasküler sistemi düzenleyen başlıca sistemlerden biridir, uzun süre hem hücre içi hem de endokrin sistemde birçok fizyolojik olayları etkileyen bir reseptör ve düzenleyici olarak anjiotensinojeni kullanan, karmaşık bir yapıdır. Öncül bir proteinden (anjiotensinojen), damar daraltıcı etkisi olan oktapeptid yapıdaki Ang II dönüşüm için anahtar enzim söz konusudur. Anjiotensinojen'den Ang I oluşumunda renin rol alırken; Ang II oluşumu için gerekli olan enzim metalloproteinaz yapıdaki Anjiotensin Dönüştürücü Enzim(ACE)'dir (9). Ang II, kan damarları, böbrek hemodinamiği ve endokrin sistem üzerinde etkili olarak kardiyovasküler fonksiyon ve vücut sıvısı regülasyonunun kontrolünde önemli bir rol oynar. Ang II'nin bir parakrin hormon olarak işlev görebildiğine dair çalışmalar da vardır, bazı çalışmalar bu peptidin beyin de dahil olmak üzere çeşitli dokular tarafından sentezlenip salınabileceğini göstermiştir (10). ACE enzimi iki izoformu olan bir transmembran proteini-dir. Somatik ve testiküler ACE. Testiküler ACE erkek üreme sisteminde ve erkek infertilitesinde oldukça önemli rol almaktadır. Somatik ACE ise gelişimsel süreçler, inflamasyon, bağışıklık ve nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynar (11, 12). ACE2, ACE'nin homoloğudur. Dizileri arasında yüksek benzerlik ol-



masına rağmen ACE esas olarak Ang II'nin üretilmesinde rol alırken, ACE2; Ang II'nin plazma seviyesini düşürerek Ang(1-7) üretiminde rol alır. ACE2 aktivitesi klasik ACE inhibitörlerinden de etkilenmez (13, 14). Ang II etkilerini, anjiyotensin tip 1 (AT1) veya tip 2 (AT2) reseptörleri ile gösterir (15). Ang II'nin fizyolojik etkilerinin çoğunu kalp ve kan damarı, böbrek, karaciğer, rahim, adrenal bez ve beyinde bulunan AT1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir (16).

ACE2 enzimi vücutta yaygın olarak; akciğerler, kardiyovasküler sistem, böbrekler, santral sinir sistemi ve adipoz doku gibi birçok dokuda ekspresyon edilir. ACE2 enzimi; SARS-CoV2'nin reseptörü olarak tanımlanmış bağışıklık sistemi, kalp ve damar ile ilgili hastalıklarda, inflamasyon gibi patolojik durumlarında korona virüsün etkili ajanı olarak değerlendirilmiştir (17).

ACE, Ang II üreten anahtar enzimdir, kardiyovasküler hastalık patogenezi, vazokonstriksiyon ve oksidatif stres ile ilişkilidir (18). ACE2 enzimi; Ang 1-7'nin plazma seviyesini artırarak, ACE/Ang II/AT1 reseptör eksenine karşı kardiyovasküler koruma, vazodilatasyon, anti-oksidatif etki ile strese karşı doku koruması ve antinosiseptif (ağrı kesici) gibi etkiler gösterir (19). Ang II, iskemik hasarda serebral hasarı artırdığı bilinir. ACE2, Ang (1-7) üretimini artırıp Ang II seviyesini azaltarak, AngII/Ang (1-7) oranı düşürür. ACE2, iskemik beyin hasarı üzerinde koruyucu etkiler sahip olduğu ve bu koruyucu etkinin kan basıncından bağımsız olduğu gösterilmiştir. ACE2 enzimi, oksidatif strese karşı etkili maddelerin ve anjiyojenik faktör seviyesini miktarının arttırdığı gösterilmiştir (20).

Transmembran metaloproteinaz olan ACE2 enzimi, hücrelere SARS-CoV2 girişi için bir konak reseptör olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV2'nin ACE2'ye bağlanması ve ACE2'yi özümseyip içine alması bu enzimin işlevlerini down regüle ettiği gösterilmiştir ve Ang II/AT1R eylemlerini dengesiz bıraktığı gösterilmiştir (21).

Beyinde; ACE2 ekspresyonu esas olarak nöronlarda, motor korteks, caudate putamen, talamus, raphe çekirdeği, traktus soliter ve nukleus ambiguus da da-

ğılım göstermektedir (22). ACE2/Ang1-7/MasR ekseninin düzensizliği inme, bilişsel gerileme, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ve ağrı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

### Uyku

Sistemik enfeksiyonlarda, iltihaplanmaya yanıt olarak hastalık davranışının bir bileşeni olan uyku sıklıkla değişir. Her yıl farklı patojenlerin neden olduğu, farklı organları ve sistemleri etkileyebilen akut hastalıklar yaşanmaktadır. Uyanıklılık durumunun düzenlenmesinde anahtar rol alan nöral düğümler, inflamasyon durumundan etkilenirler. Nöronların enfeksiyonların da uyku değişiklikleri, normal sağlıklı uyku halinden farklıdır. Beyin enfeksiyonları, uykuyu düzenleyen nöronal hücre gruplarını hedef alabilir (24).

Uyku bozuklukları, çeşitli düzenleyici mekanizmalarının arızalanması nedeniyle ortaya çıkar. Uykuyla ilgili en yaygın şikayet olan uykusuzluk, bir bireyin fiziksel ve zihinsel durumunu yansıtan çok boyutlu bir durumdur. Uykuyu başlatma, sürdürme ve pekiştirmede bir zorluk veya genel olarak kötü bir uyku kalitesi olarak tanımlanır.

Uyku, homeostazı ve insan yaşam kalitesini sürdürmek için hayati bir süreçtir. İyi uyku kalitesinin sağlık ve ruh sağlığı üzerinde etkileri vardır. Son on yılda yapılan araştırmalar uyku bozukluklarının; bulaşıcı hastalık riskinin artması, bir dizi hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesi ve depresyon insidansı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu iddiasını giderek doğrulanmıştır (25).

SARS-CoV2 salgını toplumda çoğunluğun rutinlerini değiştirirken uyku kalitesi üzerinde de belirgin bir şekilde etkili olmuştur. Uyku yoksunluğu altındaki bireyler de interferon (IFN), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin aktivitesinde bir artış olduğunda uyku ve bağışıklık konusu da tartışılmıştır. Uyku kalitesinin azalması bağışıklık sistemini olumsuz bir şekilde etkilediği yaygın bir kanıdır. Uyku, bağışıklığın sürdürülmesinde önemli bir rol oynar; uyku kalitesini etkileyen koşullar, bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasızlıkta artış ile ilişkilendirilmiştir (26).



### SARS-CoV2 ve Sinir Sistemi

SARS-CoV2 hızlı yayılım ve hızlı mutasyon gösteren bir özelliğe sahiptir. Mortalite oranı düşük olmasına rağmen morbidite oranı oldukça yüksektir. Solunum sistemini etkileyerek şiddetli solunum sıkıntısına neden olarak spesifik klinik belirtiler gösterir. Ancak çeşitli vaka raporlarında nörolojik semptomlar kaydedilmiş ve bu semptomlar;

1. Akut serebrovasküler hastalıklara bağlı semptomlar,
2. İntrakraniyal enfeksiyona bağlı semptomlar,
3. Periferik sinir sistemi semptomları ve
4. Nöromusküler semptomlar, olarak dört kategoride sınıflandırılmıştır. Bu semptomların yanında Covid-19'lu hastaların yaklaşık %35'inde baş ağrısı ve enfeksiyonun ilk başlarında ise hastalarda koku duyusu kayıpları rapor edilmiştir (27).

Nöroinvaziv eğilim özellik, korona virüslerin ortak özellikleri olarak gösterilmiştir. SARS ve MERS korona virüslerinde nörolojik hasar tespit edilmiş ve yapılan çalışma da hastaların beyin omurilik sıvılarında ve ölen hastaların beyin dokularında SARS-CoV mRNA tespit edilmiştir (28, 29). SARS ve SARS-CoV2 arasındaki yüksek benzerlik göstermesi, SARS-CoV2'nin de benzer bir potansiyele sahip olması kaçınılmaz olarak düşünülmüştür (30). Ayrıca enfeksiyonun ilk aşamasında veya viral invazyonun düşük olduğu durumlarda dahi SARS-CoV2'in akciğerlerden önce Santral Sinir Sistemini (SSS) etkileyebileceği üzerinde de durulmuştur (27).

**Kan Beyin Bariyeri;** Tüm omurgalı canlılarda; beyin dokusu, kan beyin bariyeri (KBB) tarafından, kanda bulunan maddelere karşı korunur ve santral sinir sisteminin homeostazı sağlanır. KBB, beyinin kan kapillerleri endoteli tarafından oluşturulmuş fiziksel, sinirsel ve hormonal uyarılardan etkilenen dinamik bir engeldir. Periferik dokulardaki endotelden farklı bir yapı gösterir. Kılcal damar endoteli yapısında bulunan tight junctionlar sayesinde plazmada taşınan maddelerin serbestçe beyin dokusuna giriş çıkışı engellenmiş olur. Ayrıca beyin kılcal endotel hücrelerinde bol miktarda mitokondri bulunur. Bu özellik

sayesinde kan plazması arasında iyon farklılıklarını korumak için gerekli enerji sağlanmış olur (31). Beyin kılcal damarların etrafını saran bazal lamina içerisinde perisitler bulunur, bu yapılar damar endotel yapısını bozmaz. Bazal laminanın dışında ise astrositik ayaklar bulunur. Bu yapılar doğrudan geçirgenlik üzerinde direkt etkili olmamasına rağmen KBB'ni oluşturmak ve iyon dengesini sağlama da etkili olduğu düşünülmektedir (32, 33)

Beyindeki RAS'ın en güçlü aracısı olan Ang II; AT1 reseptörüne etki ederek, artmış inflamasyon ve oksidatif stresin neden olduğu nöronal homeostazın bozulması, vasküler yeniden şekillenme ve endotelial disfonksiyon gibi farklı mekanizmalar yoluyla vasküler demansa neden olduğu gösterilmiştir. (34). RAS aktivasyonu, Ang II miktarını artırarak böbrek tübüllerinde Na-su tutulumunun ve vasküler tonusun artmasına neden olarak kapiller endotelin hasarlanmasına böbrekte, kalpte ve özellikle de sinir sisteminde hasara neden olduğu rapor edilmiştir (35). Kan-beyin bariyeri düzeyinde önem kazanan diğer RAS bileşenleri arasında ACE2, Ang (1-7), AT2, Mas ve AT4 reseptörleri bulunur. Çeşitli anjiyotensin hormonları, beyin endotel hücreleri ve perisitleri üzerinde, zararlı veya faydalı etkilere sahip spesifik reseptörler aracılığıyla karmaşık eylemler gerçekleştirir. Yapılan çalışmalarda RAS'ın aktivasyonu ile birlikte, ACE2 / Ang (1-7) / Mas ekseninin kan-beyin bariyerinde koruyucu etki oluşturduğunu da gösterilmiştir (34). Ang (1-7), damarların genişlemesine neden olduğu, hücre büyümesini engellediği, endotel hücre aktivitesini ve vasküler patolojiyi koruduğu gösterilmiştir (35). Histopatolojik çalışmalar da, viral enfeksiyonların endotelial hücreleri etkileyerek, endotelit'e neden olan yaygın endotelial enflamasyona ve arteriyal - venöz dolaşımı etkileyerek makro - mikro dolaşımda tromboza neden olduğu gösterilmiştir. Virüsler sadece endotelial hücrelerle doğrudan etkileşime girmez ayrıca KBB yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozan proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adhezyon moleküllerinin artması sonucu ile de KBB'ni bozar. KBB'deki bir bozulma, viral partikül-



lerin ve enfekte olmuş bağışıklık hücrelerinin, enflamatuar araçların seviyelerini daha da yükseltmesini kolaylaştırır (36). Spesifik olarak, beyin endoteliyle ilgili SARS-CoV2 sivri proteini, KBB'nin dengesizleşmesine neden olduğu, proenflamatuar bir durumu artırdığı gösterilmiştir. KBB'nin disfonksiyonu, özellikle nöroanatomik olarak nerede ortaya çıktığı da önemli olarak değerlendirilmiş, COVID-19'da görülen olası gözlemlenen nörolojik komplikasyonlara bir açıklık getirebileceği üzerinde durulmuştur. Buzhdygan ve arkadaşlarının (2020) yapmış olduğu çalışma da SARS-CoV2'nin de SARS gibi nöroinvasiv özelliği kanıtlanmıştır (37).

#### **SARS-CoV2'nin Nöroinvasyonu ve Olası Bulaş Yolları**

Nöronal yol; korona virüsün SSS'ne invazyonunu gösteren az sayıda da kanıt olmasına rağmen meningoensefalitli bir hastanın (38) ve parkinsonlu bir hastanın frontal lobunda nörol ve kılcak damar endotel hücrelerinde viral partiküller tespit bildirilmiştir (39). Hayvan çalışmalarında İnsan korona virüsü ve SARS CoV'un koku siniri ile SSS'ne giriş yaptığı gösterilmiştir. SARS-CoV ve insan korona virüsünün ACE2'yi eksprese eden koku alma sinirinden koku alma soğanını enfekte ettiği, daha sonrasında transnöral yolla beyin sapını da enfekte ettiği gösterilmiştir (40). İnsan korona virüsünün 7 günden az bir sürede SSS'ne yayıldığı ve sadece nöronlarda değil, glial hücrelerde de tespit edildiği görülmüştür (41). Bir diğer nöronal yolak vagus siniri üzerinde durulmuş, akciğerleri enfekte eden virüs vagus siniri üzerinden akciğerlerden beyin sapına ve solunum merkezine ulaşabileceği düşünülmüştür(42) ancak kesin kanıt yoktur.

**Hematojen yol;** SARS'ın, solunum yollarının viral enfeksiyonu sonrası salınan aşırı miktarda sitokin ve kemokinin neden olduğu KBB geçirgenliğinden faydalana bileceğinden şüphelenilmiştir (43).

**Hedef hücre;** SARS ve SARS-CoV2'nin hedef reseptörü ACE2 enzimidir. ACE2; kalp, böbrek ve damar sisteminde yüksek oranda eksprese edilir. Nazofarenks, akciğer, mide, ince bağırsak, kolon, deri, lenf

nodu, timus, kemik iliği, dalak ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli periferik dokularda da tespit edilmiştir. Ayrıca, ACE2-mRNA beynin çeşitli bölgelerinde tespit edilmiştir (44). Bu nedenle SARS ve SARS-CoV2 nöronları doğrudan hedef alabilir ve yayılım gösterebileceği üzerinde durulmuştur.

ACE2 enziminin sinir sisteminde eksprese edilmesi, dolaylı ya da doğrudan sinir sisteminde ki mekanizmaları etkileyerek nörolojik semptomlara yol açabileceği üzerinde durulmuş, Covid-19'lu ölen hastaların otopsi sonuçlarında beyin dokusunun hiperemik ve ödemli olduğu ve bazı nöronların dejenere olduğu gösterilmiştir. Covid-19'un sinir sistemi üzerindeki etkilerini araştırmak için hastaneye başvuran Covid-19 tanılı hastalar nörolojik olarak değerlendirilmiş, şiddetli enfeksiyonu olan bu hastalarda, nörolojik belirtilerin de çok şiddetli olduğu görülmüştür. Bu araştırma esnasında sadece nörolojik bulgularla hastaneye başvuran hastalarda da SARS-CoV2 tespit edilmiştir (45).

#### **SARS-CoV2 ve Sitokin Fırtınası**

SARS-CoV2 enfeksiyonun bağışıklık sistemi ilgili bir diğer reaksiyonu sitokin fırtınasıdır, santral sinir sistemi dokusunun iltihaplanmasına ve yaralanmasına yol açabilir. SARS-CoV2, santral sinir sistemi üzerindeki etkileri akut bir şekilde değil, aynı zamanda zaman içinde de öngörülemez sonuçlara sebep olabilen bir sitokin fırtınasına neden olur (46). Akut nekrotizan ensefalopati (ANE), influenza ve diğer viral enfeksiyonların nadir görülen bir komplikasyonudur ve kan-beyin bariyeri yıkımı ile sonuçlanır. Ancak doğrudan viral invazyon veya parainfeksiyöz demiyelinizasyon olmaksızın intrakraniyal sitokin fırtınaları ile ilişkilidir. Daha önceki çalışmalar, şiddetli COVID-19'lu bir hasta alt grubunun sitokin fırtına sendromuna sahip olabileceğini düşündürmektedir (47).

Korona virüsler çok yeni patojenler olduğu için toplumda bu patojenlere karşı bir bağışıklık yoktur. Dolayısıyla bu patojenle karşılaşan kişilerde doğuştan gelen bağışıklık sistemi devreye girer, hızlı ve abartılı bir yanıt verebilir. SARS enfeksiyonu durumunda,



dendritik hücreler, monositler veya makrofajlar gibi hematopoetik hücrelerin istilası, tümör nekroz faktörü (TNF) sitokin remini artırır. SARS ve SARS-CoV2 arasındaki genetik benzerlik göz önünde bulundurulursa, SARS-CoV2 durumunda da sitokinlerin üretimi artar. Sitokin fırtınasının akciğerlerde ki yıkıcı etkisi bilinmektedir. Ancak enfeksiyonun başlarında veya üçüncü fazında sinir sisteminde akut veya subakut tutulum yapıp yapmayacağı bilinmemektedir (48).

Daha nceki çalışmalardan yola çıkarak, yüksek sitokin/kemokin seviyeleri ile ilişkili nöroenflamasyon, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı veya bazı nörodejeneratif kronik hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (49). Birçok durumda, ciddi SARS sendromlarına özgü sitokin fırtınasını tetikleyen immünolojik mekanizmalar, birçok nörodejeneratif hastalıkların başlangıcında veya ilerlemelerinde önemli bir rol oynar (46).

Covid-19 salgını sırasında İtalya' da retrospektif çalışmada Tor Vergata Üniversitesi Hastanesi Parkinson Hastalığı kliniğinde hasta ve hastabakıcılardan gelen bilgilendirme mesajları toplanıp değerlendirme yapılmış ve bu hastaların yaklaşık % 50'sin de motor bozukluklarında (titreme, sertlik, yürüyüş zorlukları) bir artış yaşadığı, %18'in de nöropsikiyatrik semptomların arttığı görülmüştür (50). SARS-CoV2'nin Myastenia Graves hastaların da Miyastatik krizleri arttırdığı görülmüş (51), Alzheimer hastaları için dolaylı veya direk etkileyebileceği üzerinde durulmuş ve presemptomatik Alzheimer hastalarını da tetikleyebileceği sonucuna varılmıştır (52).

SARS-CoV2, enfeksiyon için SARS ile aynı giriş reseptörü, ACE2'yi kullanır. Viral replikasyonun hızlı ve erken başlangıcı, kitlesel epitelyal ve endotel hücre apoptozuna ve vasküler sızıntıya neden olarak, bol miktarda pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını tetikleyebilir. Ayrıca, SARS-CoV2 enfeksiyonu makrofajlarda ve lenfositlerde apoptoza neden olabilir (53). SARS-CoV2'nin ACE2 enzimini downregule ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. ACE2 fonksiyonlarındaki azalma RAS işlev

bozukluğuna neden olabilir ve inflamasyonu ve vasküler geçirgenliği artırabilir (54). Yapılan fare deneylerinde ACE2 enziminin azalması damar geçirgenliği artmasına bağlı olarak gelişen akciğer ödemi, nötrofil birikimini ve azalan akciğer fonksiyonunu ile sonuçlanmıştır. Ayrıca artan sitokinler de ACE2 enzimi üzerinde etkili olarak sitokin fırtınasının neden olduğu tabloyu ağırlaştırabilir sonucuna varılmıştır (55). SARS-CoV2'nin Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi üzerindeki olası etkileri üzerinde yeterli çalışma bulunmamakla birlikte daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurulularak araştırmacıları bu alanda çalışmaya yönelmiştir. Sinir sistemi de dahil birçok doku ve organın kendine özgü RAS sisteminin olması ve ACE2 enziminin yoğun bir Şekilde ekspresye edilmesi, korona virüslerin sistemik olarak beyin dahi birçok dokuda hasar oluşturması kaçınılmaz oluyor. Yeni bir patojen olan korona virüslere karşı net bir tedavinin olmaması enfeksiyon durumunda doku ve organları korumak ne çıkmaktadır.

SARS ve SARS-CoV2 ile ilgili yapılan çalışmalarda korona virüsler ACE2 enzimi üzerinden veya sitokin fırtınası ile sinir sistemini etkiler, hasar oluşturabilir veya nörolojik hastalıkların başlangıcını tetikleyebilir. Nörodejeneratif hastalıkların patolojisi ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki; bu hastalıkların altta yatan önemli mekanizmalardan biri mekanizması sitokin fırtınasıdır. Dolayısıyla korona virüsler enfekte olan hastaların olası bir sitokin fırtınasına maruz kalması da göz önünde bulundurulursa, bu hastalıkların daha erken yaşlarda görülmesi veya daha kötü prognoza neden olması da olası soru işaretleri olarak kafalarda kalmaktadır. Bu veriler kesin olmamakla birlikte korona virüs ile enfekte olan hastaların takip edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıkar. Aksi durumda bu bilgiler doğrultusunda hastanelerde şu an nörolojik hastalıkların da salgın Şeklinde sayısının artmış olması gerekirdi. Ancak hayatını kaybeden hastalarda yapılan çalışmalarda belirgin sinir hasarının olduğu net bir Şekilde gösterilmiş olmasına rağmen, korona virüsü ayakta veya hastanede geçiren bireylerde ki hasarın ne durumda olduğu bilinmemektedir. Bu du-



rumda Şu an korona virüs salgn yaşayan insanlığı, ilerleyen zamanlarda nasıl hastalık profili yaŐayacađı konusunda endiŐelendirmektedir.

### Sonuç

Korona virüslerin nroinvazif özellik göstermesi, nörolojik semptomların arttırması, sitokin fırtınasına neden olması ve ayrıca sitokin fırtınasının da nrode-jeneratif hastalıkların altta yatan mekanizması olarak değerlendirilmesi; SARS-CoV2 ile enfekte olan hastaları nasıl bir profil beklediği soru iŐareti olarak karşımıza çıkarmaktadır. Ayrıca enfeksiyonun Őiddetine göre nörolojik semptomların Şiddetin de artış olması SARS-CoV2'nin sinir sistemi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler doğrultusunda enfekte olup iyileŐen hastaların ileriye yönelik takip edilme-lidir. Hayatımıza da olan bu enfeksiyona karşı ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu derlemenin amacı, araŐtırmacıları korona virüslerin sinir sistemi üzerinde ki olası etki mekanizmalarını daha anlaŐılır kılmak için çalıŐmalara yöneltmektir. Bu alanda daha somut verilere ulaŐılması gerekmektedir.

### Kaynaklar

1. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2019;17(3):181-92.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
4. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research*. 81: Elsevier; 2011. p. 85-164.
5. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.

6. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *Journal of virology*. 2019;93(6).
7. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020:110678.
8. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005;11(8):875-9.
9. Turner AJ. ACE2 cell biology, regulation, and physiological functions. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)*. 2015:185.
10. Schiavone MT, Santos R, Brosnihan KB, Khosla MC, Ferrario CM. Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(11):4095-8.
11. Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Bernstein EA, Janjulia T, Taylor B, Giani JF, et al. Rediscovering ACE: novel insights into the many roles of the angiotensin-converting enzyme. *Journal of molecular medicine*. 2013;91(10):1143-54.
12. WOODMAN ZL, OPPONG SY, COOK S, HOOPER NM, SCHWAGER SL, BRANDT WF, et al. Shedding of somatic angiotensin-converting enzyme (ACE) is inefficient compared with testis ACE despite cleavage at identical stalk sites. *Biochemical Journal*. 2000;347(3):711-8.
13. Towler P, Staker B, Prasad SG, Menon S, Tang J, Parsons T, et al. ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(17):17996-8007.
14. Rushworth CA, Guy JL, Turner AJ. Residues affecting the chloride regulation and substrate selectivity of the angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) identified by site-directed mutagenesis. *The FEBS journal*. 2008;275(23):6033-42.
15. Murphy T, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular



- type-1 angiotensin II receptor. *Nature*. 1991;351(6323):233-6.
16. Richards EM, Raizada MK, Gelband CH, Sumners C. Angiotensin II type 1 receptor-modulated signaling pathways in neurons. *Molecular neurobiology*. 1999;19(1):25-41.
  17. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020;126(10):1456-74.
  18. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*. 2020:1-5.
  19. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;300(4):R804-R17.
  20. Chen J, Zhao Y, Chen S, Wang J, Xiao X, Ma X, et al. Neuronal over-expression of ACE2 protects brain from ischemia-induced damage. *Neuropharmacology*. 2014;79:550-8.
  21. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020;579(7798):270-3.
  22. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(1):R373-R81.
  23. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the brain: the renin angiotensin system. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(3):876.
  24. Tesoriero C, Del Gallo F, Bentivoglio M. Sleep and brain infections. *Brain research bulletin*. 2019;145:59-74.
  25. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annual review of psychology*. 2015;66:143-72.
  26. Ono BHVS, Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:143-7.
  27. Lahiri D, Mondal R, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, et al. Neuroinvasive potential of a primary respiratory pathogen SARS-CoV2: Summarizing the evidences. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020.
  28. Desforges M, Favreau DJ, Brison É, Desjardins J, Meessen-Pinard M, Jacomy H, et al. Human Coronaviruses: Respiratory pathogens revisited as infectious neuroinvasive, neurotropic, and neurovirulent agents. 2013.
  29. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, et al. Middle East respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(6):584-94.
  30. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):552-5.
  31. Johansson BB. The physiology of the blood-brain barrier. *Circulating regulatory factors and neuroendocrine function*: Springer; 1990. p. 25-39.
  32. Broadwell R, Charlton H, Ebert P, Hickey W, Villegas J, Wolf A. Angiogenesis and the blood-brain barrier in solid and dissociated cell grafts within the CNS. *Progress in brain research*. 82: Elsevier; 1990. p. 95-101.
  33. Jezová D, Porter JC. *Circulating Regulatory Factors and Neuroendocrine Function*: Springer Science & Business Media; 2013.
  34. Nouredine FY, Altara R, Fan F, Yabluchanskiy A, Booz GW, Zouein FA. Impact of the Renin-Angiotensin System on the Endothelium in Vascular Dementia: Unresolved Issues and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(12):4268.
  35. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *Journal of hypertension*. 2012;30(2):375-83.
  36. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*. 2020;24(1):1-8.





37. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, McGary H, Razmpour R, Galie PA, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier. *bioRxiv*. 2020.
38. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
39. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of medical virology*. 2020;92(7):699-702.
40. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020;12(1):14.
41. St-Jean JR, Jacomy H, Desforges M, Vabret A, Freymuth F, Talbot PJ. Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion. *Journal of virology*. 2004;78(16):8824-34.
42. Matsuda K, Park C, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Veterinary pathology*. 2004;41(2):101-7.
43. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of virology*. 2007;81(2):813-21.
44. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):631-7.
45. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020.
46. Serrano-Castro P, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno J, Petersen NC, Aguilar-Castillo M, and, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurología (English Edition)*. 2020.
47. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020:201187.
48. Channappanavar R, Perlman S, editors. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*; 2017: Springer.
49. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Molecular neurodegeneration*. 2009;4(1):1-13.
50. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, Liguori C, Scalise S, Bovenzi R, et al. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurological Sciences*. 2020:1-3.
51. Delly F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;414:116888.
52. Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential novel role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020(Preprint):1-5.
53. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. Available at SSRN 3527420. 2020.
54. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
55. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*. 2020:1-6.