

e-ISSN: 2717-7505

JOMPAC



Journal of Medicine and Palliative Care

VOLUM: 2

ISSUE: 2

YEAR: 2021

EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

Alpaslan TANOĞLU

Department of Gastroenterology, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, University of Health Sciences, İstanbul, TURKEY

ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF/ YARDIMCI BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Ercan YUVANÇ

Department of Urology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

ASSOCIATE EDITOR / YARDIMCI EDİTÖR

Yasemin ASLAN

Department of Health Management, Faculty of Health Sciences, İstanbul Aydın University, İstanbul, TURKEY

Mustafa KAPLAN

Department of Internal Medicine, Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, İstanbul, TURKEY

ENGLISH LANGUAGE EDITOR / İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

Aybüke YÜREKLİ

School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Mehmet Emin DEMİR

Department of Nephrology, Gaziosmanpaşa Hospital, Yeni Yüzyıl University, İstanbul, TURKEY

EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

Harun AKAR

Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, TURKEY

Demetrios DEMETRIADES

Department of General Surgery and Trauma and Critical Care Surgery, Los Angeles, USA

Michele CASSANO

Department of Ear Nose Throat, Foggia, ITALY

Mehmet Emin DEMİR

Department of Nephrology, Gaziosmanpaşa Hospital, Yeni Yüzyıl University, İstanbul, TURKEY

Can CEDIDI

Department of Aesthetic, Plastic and Reconstructive Surgery, Bremen, GERMANY

Bulut DEMİREL

Department of Emergency Medicine, Royal Alexandra Hospital, Paisley, Glasgow, UNITED KINGDOM

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

Burcu DUYUR ÇAKIT

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

Roger CHEN

Department of Endocrinology and Metabolism, Sydney, AUSTRALIA

Oğuz EROĞLU

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Ela CÖMERT

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Süleyman GÖKMEN

Department of Food Engineering, School of Engineering, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman, TURKEY

Abdullah ÇAĞLAR

Department of Food Engineering, School of Engineering, Afyon Kocatepe University, Afyon, TURKEY

Nihal HATİPOĞLU

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri, TURKEY

Mustafa ÇAPRAZ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Amasya University, Amasya, TURKEY

Zaim JATIC

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Tuğba DAL

Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, TURKEY

Mehmet KABALCI

Department of Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Mahmut KALEM

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine,
Ankara University, Ankara, TURKEY

Sevgi KALKANLI TAŞ

Department of Immunology, University of Health Sciences,
İstanbul, TURKEY

Ülkan KILIÇ

Department of Medical Biology, University of Health Sciences,
İstanbul, TURKEY

Ebru OLGUN

Department of Periodontology, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Faruk PEHLİVANLI

Department of General Surgery, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Ünsal SAVCI

Department of Clinical Microbiology, Hitit University Erol Olçok
Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

Mehmet ŞAHİN

Department of Rheumatology, School of Medicine, Süleyman
Demirel University, Isparta, TURKEY

Ziya ŞENCAN

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Alpaslan TUZCU

Department of Endocrinology, School of Medicine, Dicle University,
Diyarbakır, TURKEY

Kadri YILDIZ

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine,
Kafkas University, Kars, TURKEY

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Behlül Bülent ALTUNKESER

Department of Cardiology, School of Medicine, Selçuk University,
Konya, TURKEY

Fevzi ALTUNTAŞ

Department of Hematology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara
Onkoloji Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt
University, Ankara, TURKEY

Nuray BAYAR MULUK

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Salih CESUR

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,
Ankara Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

Kenan ÇADIRCI

Department of Internal Medicine, Erzurum Region Training and
Research Hospital, Erzurum, TURKEY

Aylin ÇAPRAZ

Department of Chest Diseases, School of Medicine, Amasya
University, Amasya, TURKEY

Murat DOĞAN

Department of Internal Medicine, Hitit University Erol Olçok
Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

Harun DÜĞEROĞLU

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ordu
University, Ordu, TURKEY

Yeşim GÜZEY ARAS

Department of Neurology, School of Medicine, Sakarya University,
Sakarya, TURKEY

Meltem HENDEK

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Mustafa KAPLAN

Department of Gastroenterology, Memorial Kayseri Hospital,
Kayseri, TURKEY

İrfan KARAHAN

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology, Hematology, Spokane, USA

Ömer KURTİPEK

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of
Medicine, Gazi University, Ankara, TURKEY

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat, Zadar, CROATIA

Gülner TARHAN

Department of Microbiology, School of Medicine, Adiyaman
University, Adiyaman, TURKEY

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

Engin TUTKUN

Department of Public Health, School of Medicine, Bozok University,
Yozgat, TURKEY

Özge VERGİLİ

Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

İlkin YERAL

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
Akdeniz University, Antalya, TURKEY

Mehmet ZENGİN

Department of Pathology, School of Medicine, Kırıkkale University,
Kırıkkale, TURKEY

FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ

MediHealth Academy Publishing
(www.medihealthacademy.com)

DESIGN / TASARIM

Fatih Şamil ULUDAĞ
(www.medihealthacademy.com)

CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ

MediHealth Academy Publishing
Emniyet Mah., Yukarı Sk., No:6/1, Yenimahalle, Ankara, Türkiye
E-mail / E-posta: info@medihealthacademy.com
Phone / Tel: +90 312 349 77 77

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>

EDITORIAL

Our dear readers,

We are proud to publish the second issue of our journal for 2021 with 6 articles. In this issue, there are 3 research articles, a comprehensive review and 2 case reports. We increase the scientific quality of our journal day by day. We have followed by a wider audience over time. Principally, we want to contribute to international literature at an increasing level and to increase the success bar of our journal by entering indexes such as PubMed, SCI and SCI-Expanded. I would like to thank all authors for submitting articles contributing to both domestic and international literature with their comprehensive scientific content for publication in our journal. We hope that this issue will be useful to our readers.

Sincerely yours,

Assoc. Prof. Dr. Alpaslan TANOĞLU
Editor in Chief

EDİTÖRDEN

Çok değerli okuyucularımız,

Dergimizin 2021 yılı 2. sayısını 6 makale ile yayımlamaktan gurur duyuyoruz. Bu sayıda 3 araştırma makalesi, kapsamlı bir derleme ve 2 olgu sunumu bulunmaktadır. Dergimizin bilimsel kalitesini her geçen gün arttırıyoruz. Zamanla daha geniş bir kitle tarafından izleniyoruz. Prensip olarak; PubMed, SCI ve SCI-Expanded gibi indekslere girerek uluslararası literatüre artan düzeyde katkı sağlamak ve dergimizin başarı çitasını yükseltmek istiyoruz. Yurt içi ve yurt dışı literatüre kapsamlı bilimsel içeriği ile katkı sağlayan makaleleri dergimizde yayımlanmak üzere gönderen tüm yazarlara teşekkür ederim. Bu sayının okuyucularımıza faydalı olacağını umuyoruz.

Saygılarımla,

Doç. Dr. Alpaslan TANOĞLU
Baş Editör

Original Article / Özgün Makale

- Vücut-kitle indeksi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki: bir vaka kontrol çalışması 35
The relationship between body-mass index and Helicobacter pylori infection: a case-control study
- The effect of emotional labor levels on the attitudes of neonatal intensive care nurses towards palliative care 40
Yenidoğan yoğun bakım hemşirelerinin duygusal emek düzeylerinin palyatif bakıma yönelik tutumlarına etkisi
- Evaluation of the in vitro efficacy of non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing and non-producing *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli* strains 47
Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve üretmeyen Klebsiella spp. ve Escherichia coli suşlarında beta-laktam dışı antibiyotiklerin in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi

Review / Derleme

- COVID-19 ve palyatif bakım 54
COVID-19 and palliative care

Case Report / Olgu Sunumu

- Polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı konulan ve komplikasyonla seyreden bir pnömokok menenjitisi olgusu 58
A case of pneumococcal meningitis with complication diagnosed with polymerase chain reaction
- Atipik granüler hücreli tümör: olgu sunumu 62
Atypical granular cell tumour: case report

Vücut-kitle indeksi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki: bir vaka kontrol çalışması

The relationship between body-mass index and *Helicobacter pylori* infection: a case-control study

✉ Suat Benek¹, ✉ Mehmet Zengin², ✉ Sema Zergeroğlu², ✉ Ahmet Baydar¹, ✉ Murat Sevmiş³

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

³Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Benek S, Zengin M, Zergeroğlu S, Baydar A, Sevmiş M. Vücut-kitle indeksi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki: bir vaka kontrol çalışması. J Med Palliat Care 2021; 2(2): 35-39.

ÖZ

Amaç: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu dünya genelinde oldukça yaygın olan enfeksiyonlardan biridir. *H. pylori* ile obezite arasındaki ilişki hakkında literatürde farklı görüşler vardır. Bu çalışmada vücut-kitle indeksi (VKİ) ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 2019 yılı içerisinde Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde endoskopik muayeneleri yapılan hastalar arasında kesitsel bir çalışma yapıldı. *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı biyopsi ile incelendi. VKİ ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki analiz edildi.

Bulgular: Popülasyonumuzdaki olguların %51,8'i *H. pylori* enfeksiyonu açısından pozitif. Histopatolojik incelemede *H. pylori*-pozitif olgularda akut ve kronik inflamasyon bulguları *H. pylori*-negatif olgulara kıyasla daha fazla idi. VKİ'si yüksek olan hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı VKİ'si düşük olanlara göre daha fazla idi. İstatistiksel analizde VKİ ile *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0,001$) ve bu iki parametre arasında pozitif bir doğrusal korelasyon vardı ($r=0,542$). Risk faktörleri tek değişkenli olarak incelendiğinde VKİ'nin *H. pylori* enfeksiyonu açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu tespit edildi ($p=0,008$). Çoklu analiz sonuçları ise VKİ'nin *H. pylori* enfeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu (OR=1,32 (1,09-3,46), $p=0,025$).

Sonuç: Bulgularımız VKİ ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişkili olduğunu ve yüksek VKİ'nin *H. pylori* enfeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Vücut-kitle indeksi, gastrit, *Helicobacter pylori*, histopatolojik bulgular

ABSTRACT

Objective: *Helicobacter pylori* infection is one of the most common infections worldwide. There are different opinions in the literature about the relationship between *H. pylori* and obesity. In this study, we investigated the relationship between body-mass index (BMI) and *H. pylori* infection.

Material and Method: A cross-sectional study was conducted among patients who underwent endoscopic examinations at Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine Hospital in 2019. The prevalence of *H. pylori* infection was examined by biopsy. The relationship between BMI and *H. pylori* infection was analyzed.

Results: 51.8% of the cases in our population were positive for *H. pylori* infection. On histopathological examination, acute and chronic inflammation findings were higher in *H. pylori*-positive cases compared to *H. pylori*-negative cases. The prevalence of *H. pylori* infection was higher in patients with high BMI than those with low BMI. Statistical analysis showed a significant relationship between BMI and the prevalence of *H. pylori* infection ($p<0.001$), and there was a positive linear correlation between these two parameters ($r=0.542$). When the risk factors were examined univariable, BMI was found to be a significant risk factor for *H. pylori* infection ($p=0.008$). Multivariable analysis results revealed that BMI is an independent risk factor for *H. pylori* infection. (OR=1.32 (1.09-3.46), $p=0.025$).

Conclusion: Our results showed that there is a significant relationship between BMI and *H. pylori* infection, and high BMI is an independent risk factor for *H. pylori* infection.

Keywords: Body-mass index, gastritis, *Helicobacter pylori*, histopathological findings

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mehmet Zengin, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

E-mail / E-posta: mz1379@hotmail.com

Received / Geliş: 03.02.2021 **Accepted / Kabul:** 20.02.2021



GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*), dünya nüfusunun yaklaşık yarısını etkileyen Gram-negatif bir bakteridir (1). *H. pylori* enfeksiyonuna zemin hazırlayan faktörler kesin olarak bilinmemekle beraber sosyoekonomik durumun ters orantılı olarak önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (1,2). *H. pylori* enfeksiyonu birçok hastalık (kronik gastrit, peptik ülser, mide kanseri, mukozayla ilişkili lenfoid doku lenfoması) için risk faktörü olup (2,3) birçok hastalık üzerindeki rolü de (kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik ve metabolik hastalıklar) araştırılmaktadır (3).

Obezite dünya genelinde en önemli sağlık sorunlarından biri olup hipertansiyon, diabetes mellitus, uyku apnesi, hipoventilasyon, kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar ve birçok kanser türünün altında yatan etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir (4). Son 20 yılda dünya genelinde obezite görülme sıklığı hızla artmış olup bu artış en çok zengin ülkelerde görülmüştür (5,6). Obezitenin nedenleri arasında genetik ve çevresel çok sayıda sebep sıralanmakla beraber aşırı kalori alımının ve azalan fiziksel aktivitenin merkezi bir rol oynadığı varsayılmaktadır (5,6). Obezitenin değerlendirmesinde dünya genelinde en kabul gören yöntem vücut-kitle indeksi (VKİ)'dir.

Literatürde artmış VKİ ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu öne sürülmüş olup, VKİ'si artan bireylerin daha yüksek bir *H. pylori* enfeksiyonu prevalansına sahip oldukları gözlemlenmiştir (7,8). Ayrıca, VKİ'si artan bireylerde *H. pylori* enfeksiyon tedavisine cevabın daha düşük olduğu bildirilmiştir (7,8). VKİ ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki bu pozitif ilişki, obezitenin karakteristik bir özelliği olan insülin direncinin *H. pylori* enfeksiyonu ile pozitif olarak ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir (8). Diğer taraftan, bazı çalışmalar obezite ile *H. pylori* pozitifliği arasında ters bir ilişki olduğunu ve *H. pylori*'nin ortadan kaldırılmasının VKİ'de belirgin bir artışa yol açtığını bildirmiştir (8,9).

Literatürdeki bu farklı sonuçlar *H. pylori* ile VKİ arasındaki ilişkinin ve altta yatan mekanizmaların netleştirilmesinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Biz burada histopatolojik parametreleri kullanarak *H. pylori* ve VKİ arasındaki ilişkiyi analiz ettik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Onay

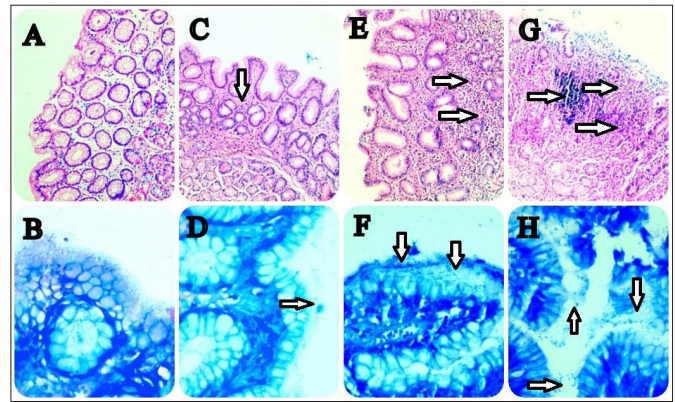
Bu çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 13.04.2021, Karar No: 2021.89.04.07). Çalışmamız sırasındaki tüm uygulamalarda 1964 Helsinki Bildirgesi'nin ve ulusal/kurumsal bilimsel araştırma komitelerinin etik standartlarına uygun hareket edildi.

Verilerin Toplanması

Çalışmamız Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hastanemizde 2019 yılı içerisinde *H. pylori* için endoskopik biyopsi yapılan tüm hastalar (n=1600) çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait klinik ve histopatolojik bilgiler arşiv kayıtlarından not edildi. Değerlendirmeye alınan parametreler şunlardı: yaş, cinsiyet, kilo, VKİ, alkol öyküsü, sigara öyküsü, ilaç öyküsü, *H. pylori* varlığı, intestinal metaplazi varlığı, atrofi varlığı, akut ve kronik inflamasyon varlığı. VKİ <18 olan olgular grup 1 (zayıf), VKİ'si 18-24,9 arasında olanlar grup 2 (normal), VKİ'si 25-29,9 arasında olanlar grup 3 (fazla kilolu), VKİ >30 olan olgular ise grup 4 (obez) olarak ele alındı.

Histopatoloji

Fakültemizde biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi geleneksel ışık mikroskopu (Nikon Eclipse E600, Nikon AG Instruments, İsviçre) kullanılarak deneyimli patologlar tarafından yapılmaktadır. Gastrit parametreleri tanımlanırken genel olarak hasta başına bir adet hematoksilen-eozin lamı ve bir adet Giemsa lamı olmak üzere toplam iki adet lam kesilir ve bu lamlar üzerinden yukarıda bahsedilen beş histopatolojik parametre değerlendirilir. Bu parametreler kalitatif ve subjektif olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılır (Şekil 1).



Şekil 1. Gastrit parametreleri açısından akut inflamasyon, kronik inflamasyon, intestinal metaplazi ve atrofi varlığı değerlendirildi. A-B: Grup 1'de genel olarak mideye gastrit parametreleri (A:H&E, x10) ve *H. pylori* (B: Giemsa, x40) izlenmedi. C-D: Grup 2'de genel olarak hafif şiddette gastrit parametreleri (C:H&E, x10) ve *H. pylori* (D: Giemsa, x40) mevcuttu (oklar). E-F: Grup 3'de genel olarak orta şiddette gastrit parametreleri (E:H&E, x10) ve *H. pylori* (F: Giemsa, x40) mevcuttu (oklar). G-H: Grup 4'de genel olarak ağır şiddette gastrit parametreleri (G:H&E, x10) ve *H. pylori* (H: Giemsa, x40) mevcuttu (oklar).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS version 20.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler not edilirken medyan (min-maks), frekans ve yüzde tercih edildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı ve p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli ve çok değişkenli risk incelemesi, referans olarak %95 güven aralığı ve 1,0 risk oranı (OR) olmak üzere lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Genel Özellikler

Olguların 990 (%61,8)'i erkek, 610 (%38,2)'u kadındı. Vakaların ortalama yaşı 37 (16-88), ortalama boyu 167,9 (150-195) cm, ortalama kilosu 67,5 (44-117) kg, ortalama VKİ'si 22,9 (14,0-37,3) idi. VKİ'nin yüksek olduğu olgular daha çok erkek (%75,4) ve 40 yaşın üzerindeki (%68,7) hastalar idi. VKİ açısından vakaları 80 (%0,05)'inin grup 1; 910 (%56,8)'unun grup 2, 350 (%21,8)'sinin grup 3, 260 (%16,2)'inin ise grup 4 olduğu tespit edildi. VKİ'nin yüksek olduğu olgularda dispepsi şikayetleri (%74,3), kronik aktif gastrit bulgusu (%70,8), *H. pylori* enfeksiyonu (%72,5) ile akut inflamasyon (%73,6) ve kronik inflamasyon (%68,4) bu bulguları daha yüksek oranda mevcut idi. Olguların 830 (%51,8)'u *H. pylori* açısından pozitif idi. Vakaların 540 (%33,7)'inde sigara, 70 (%0,04)'inde alkol kullanımı hikayesi mevcut idi.

VKİ ve *H. pylori* Enfeksiyonu Arasındaki İlişki

H. pylori-pozitif katılımcılar (20,3), *H. pylori*-negatif katılımcılara kıyasla daha yüksek (24,7) bir VKİ'ye sahipti. Tüm katılımcılar VKİ'lerine göre yukarıda izah edildiği gibi zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olmak üzere dört gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı incelendiğinde zayıf (%37,3) ile normal (%43,6) olgulara kıyasla yaygınlık, fazla kilolu olgularda daha yüksek (%45,8)'ti ve obez olgularda yaygınlık en yüksek (%50,7) seviyeye ulaşıyordu. *H. pylori* ile mevcut parametreler arasındaki ilişki istatistiksel incelendiğinde *H. pylori* enfeksiyonunun VKİ ($p<0.001$) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görüldü (Tablo 1). Ayrıca *H. pylori* pozitifliği ile yüksek VKİ arasında pozitif bir doğrusal korelasyon mevcut idi ($r=0,542$) (Tablo 2).

		<i>H. pylori</i> pozitif (%)	<i>H. pylori</i> negatif (%)	p değeri
Yaş	> 37	477 (57,4)	454 (58,9)	0,545
	≤37	353 (42,6)	316 (41,1)	
Cinsiyet	Kadın	332 (40,0)	278 (36,1)	0,108
	Erkek	498 (60,0)	492 (63,9)	
Kilo	> 67	492 (59,2)	439 (57,0)	0,358
	≤67	338 (40,8)	331 (43,0)	
Vücut-kitle indeksi	1-2	553 (66,6)	437 (56,7)	<0,001
	3-4	277 (33,4)	333 (43,3)	
Alkol	Yok	798 (96,1)	732 (95,0)	0,291
	Var	32 (3,9)	38 (5,0)	
Sigara	Yok	543 (65,4)	517 (67,1)	0,466
	Var	287 (34,6)	253 (32,9)	
İlaç	Yok	735 (88,5)	665 (86,3)	0,185
	Var	95 (11,5)	105 (13,7)	
İntestinal metaplazi varlığı	Yok	764 (92,0)	719 (93,3)	0,307
	Var	66 (8,0)	51 (6,7)	
Atrofi varlığı	Yok	776 (93,4)	728 (94,5)	0,376
	Var	54 (6,6)	42 (5,5)	
Akut inflamasyon varlığı	Yok	565 (68,0)	434 (56,3)	<0,001
	Var	265 (32,0)	336 (43,7)	
Kronik inflamasyon varlığı	Yok	549 (66,1)	425 (55,1)	<0,001
	Var	281 (33,9)	345 (44,9)	

Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. Çalışmadaki önemli sonuçlar italik olarak not edildi.

	Korelasyon (%95 CI) <i>H. pylori</i>	p value
Vücut-kitle indeksi	$r=0,542$ (0,375-0,732)	$p<0,001$
Akut inflamasyon varlığı	$r=0,452$ (0,351-0,691)	$p<0,001$
Kronik inflamasyon varlığı	$r=0,416$ (0,338-0,656)	$p<0,001$

Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. Kısaltmalar: CI: Confidence interval

H. pylori Enfeksiyonu İçin Risk Faktörü Analizi

Tek değişkenli analiz *H. pylori* enfeksiyonunun VKİ ($p=0,008$), akut inflamasyon ($p=0,015$) ve kronik inflamasyon ($p=0,028$) olmak üzere üç parametre ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu gösterdi. Çok değişkenli analiz yapıldığında VKİ ve *H. pylori* enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi (OR=1,32 (1,09-3,46), $p=0,025$). Tespit edilen diğer bağımsız risk faktörü ise akut inflamasyon varlığı idi (Tablo 3).

	Univariable analizi	Multivariable analizi	
	P değeri	OR (95% CI)	P değeri
Vücut-kitle indeksi	0,008	1,32 (1,09-3,46)	0,025
Akut inflamasyon varlığı	0,015	1,43 (1,12-4,27)	0,043
Kronik inflamasyon varlığı	0,028	2,53 (0,95-4,71)	0,084

Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. Çalışmadaki önemli sonuçlar italik olarak not edildi. Kısaltmalar: OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

TARTIŞMA

Bu çalışmada VKİ ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi inceledik ve *H. pylori* enfeksiyonu için VKİ'nin bağımsız bir risk faktörü olduğunu gördük. Ayrıca *H. pylori* enfeksiyonu akut ve kronik inflamasyonla da anlamlı olarak ilişkili idi.

H. pylori enfeksiyonu, hem mide hem de mide dışı hastalıklara neden olabilen dünya genelinde en yaygın kronik enfeksiyondur (1). Ülkeler arasında prevalansı değişmekte olan *H. pylori* enfeksiyonu, kronik gastrit, peptik ülser, MALT lenfoma gibi hastalıkların ana etkeni olduğu gibi, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve non-alkolik hepatit gibi hastalıklar ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (1-3). *H. pylori*'nin mide asidinden etkilenmeden geçebilmesi üreaz aktivitesinin bir sonucudur. Bu etki şu şekilde özetlenebilir. Bakteri üreyi hidrolize ederken amonyak ve karbondioksit oluşturur (10). Amonyak H_2O ile birleşip amonyuma dönüşürken çevresini alkalileştirir ve bu durum bakteriyi mide asidinin zararlı etkisinden korur (10,11). Daha sonra bakteri salgıladığı çeşitli enzimler sayesinde mukusu parçalayarak epitel yüzeyinde hasar yapar (11). Ayrıca epitel hücrelerinin arasında kolonize olur ve mide mukozasına invaze olmadan inflamasyon yapar (11,12).

Ek olarak bakteri trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılar, mukozaya nötrofil ve monosit toplanmasını sağlar (12). Ve sonuçta kronik aktif gastrit tablosu meydana gelir. Çalışmamızda da *H. pylori* enfeksiyonu olan olgularda kronik aktif gastrit bulgusu belirgin olarak yüksek izlenmiştir.

H. pylori ile enfekte kişilerde aynı semptom ve hastalık görülmeyebilir. Bir kısım olgularda asemptomatik gastrit görülürken, bir kısmında ise duodenal ve gastrik ülser veya MALT lenfoma gibi ciddi hastalıklar görülebilir (13,14). Örneğin bazı hatsaklarda *H. pylori* enfeksiyonu mide mukozasında kronik enflamasyona bağlı mide glandüler hücrelerinin kaybı ile sonuçlanan kronik atrofik gastrite sebep olarak mide kanseri için önemli bir risk faktörü oluşturur (14,15). Ayrıca bakterinin virulan suşları (cagA ve vacA pozitif) ile ülser, atrofik gastrit ve mide kanseri arasındaki anlamlı bir ilişki mevcuttur (15). *H. pylori* genotipleri ile ilgili araştırma çalışmamızın kapsamı dışında olmakla beraber bu konudaki ileri çalışmaların artmasıyla enfekte kişilerin hangi hastalık riski ile karşı karşıya olduğunun daha da iyi anlaşılacağını düşünmekteyiz.

Literatürde VKİ ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalar *H. pylori* enfeksiyonunun obez hastalarda daha yaygın olma eğiliminde olduğunu ve fazla kilolu bireylerde *H. pylori* enfeksiyonunun önemli ölçüde daha düşük eradikasyon eğilimi gösterdiğini bildirmektedir (16-18). Diğer çalışmalarda ise obezite ile *H. pylori* enfeksiyonunun ters orantılı olduğunu ve *H. pylori*'nin ortadan kaldırılmasının belirgin bir VKİ artışına yol açabileceğini tarif etmektedir (19,20). Artmış VKİ'nin, immün sistem üzerindeki etkileri birçok çalışmada araştırılmış olup birçok çalışmada morbid obez hastalarda polimorfonükler hücrelerdeki bakterisidal kapasitenin ve monositlerin makrofajlara olgunlaşmasının azaldığı gösterilmiştir (21-23). Örneğin Moulin ve ark. (22) aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylere kıyasla şiddetli obez hastalarda inflamatuvar hücrelerdeki öldürücü hücre aktivitede önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir. Obez bireylerde gözlenen bu bağışıklık değişiklikleri, *H. pylori* enfeksiyonu için daha elverişli bir bağışıklık ortamı oluşturabilir. Nitekim Perdichizzi ve ark. (24) *H. pylori* enfeksiyonunun hiperglisemik obez kişilerde artma eğiliminde olduğunu göstermiştir.

Bazı çalışmalarda ise *H. pylori*'nin eradike edilmesinin gastrik leptin ekspresyonunu azalttığı ve bu azalmanın VKİ'de bir artışa sebep olduğu bildirilmiştir (27-29). Örneğin Osawa ve ark. (27) *H. pylori* eradikasyonundan sonra mide dokusunda iştahla ilgi hormon olan grelin konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Furuta ve ark. (28) ise *H. pylori* tedavisi gören hastaların kilo aldığını belgelemiştir. Ayrıca literatürde, *H. pylori*

enfeksiyonun bazı interlökinleri ve proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin, TNF α) aşırı salınımını uyardığı, bu mediatörlerin salınımının kronik insülin direncinin ve lipid dismetabolizmasının daha da kötüleşmesine yol açtığı ve bu durumun da obezitenin ortaya çıkmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (25,26).

Üstelik literatürdeki bazı çalışmalar vücut ağırlığı ile *H. pylori* prevalansında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Örneğin Kawano ve ark. (30) yaptığı çalışmada asemptomatik kişilerde *H. pylori* enfeksiyonu ile VKİ arasında herhangi bir ilişkili bulamamıştır. Dahası Blaser ve ark. (31) çalışmalarında *H. pylori*'nin neden olduğu mide enflamasyonunun grelin gibi birtakım bağırsak hormonlarının daha az salgılanmasına sebep olduğunu, ve bu nedenle erken çocukluk döneminde *H. pylori*'ye maruz kalan bireylerde iştah ve yiyecek alımında azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Literatürde görülen bu birbirinden farklı sonuçların sebebi olarak kullanılan yöntemlerin farklılığı, araştırma yapılan popülasyonların çeşitliliği ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı gibi faktörler sıralanabilir. Çalışmamızda daha yüksek VKİ'li bireylerin *H. pylori* enfeksiyonu açısından pozitif olma olasılığının daha yüksek olduğunu gösterdik. Sonuçlarımıza göre yüksek VKİ *H. pylori* enfeksiyonu için zemin hazırlayan bir faktördür. Ancak literatürde birbiriyle çelişen birçok çalışma mevcut olması nedeniyle bu bulgunun daha geniş çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında katılımcı sayısının düşük olması, sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubunun olmaması, *H. pylori* genotiplerinin çalışılmaması, metabolik belirteç seviyelerinin tespit edilmemesi sayılabilir.

SONUÇ

Çalışmamız, VKİ'nin *H. pylori* enfeksiyonu ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ve VKİ'nin artışının *H. pylori* enfeksiyonu için bağımsız bir riski faktörü olduğunu göstermekte olup bu ilişkinin altında yatan mekanizmaların daha net olarak açıklığa çıkarılması, hastalığın tedavisi ve önlenmesinde daha başarılı yöntemlere ışık tutabilir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 13.04.2021, Karar No: 2021.89.04.07).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Lorenzo I, Fernández-de-Larrea N, Michel A, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in Spain: influence of adult and childhood sociodemographic factors. *Eur J Cancer Prev* 2019; 28: 294-303
- Krueger WS, Hilborn ED, Converse RR, Wade TJ. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 2520-31.
- Kaplan M, Tanoglu A, Duzenli T, et al. *Helicobacter pylori* treatment in Turkey: Current status and rational treatment options. *North Clin Istanbul* 2019; 7: 87-94.
- Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr* 2019; 10: 4-9.
- Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, et al. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull* 2017; 123: 159-73.
- Zhang Y, Du T, Chen X, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and overweight or obesity in a Chinese population. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 945-3.
- Siddiqui B, Yakoob J, Abbas Z, et al. Distribution of *Helicobacter pylori* infection and abnormal body-mass index (BMI) in a developing country. *J Infect Dev Ctries* 2018; 12: 342-6.
- Suki M, Leibovici Weissman Y, Boltin D, et al. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with an increased BMI, irrespective of socioeconomic status and other confounders: a cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 143-8.
- Hamada M, Nomura R, Ogaya Y, et al. Potential involvement of *Helicobacter pylori* from oral specimens in overweight body-mass index. *Sci Rep* 2019; 9: 4845.
- Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: the past, present, and future in management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 599-604.
- Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20: 1-7.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014; 19: 1-5
- Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *Med J Aust* 2016; 204: 376-80.
- Peng C, Li NS, Hu Y, Lu NH. Impact factors that modulate gastric cancer risk in *Helicobacter pylori*-infected rodent models. *Helicobacter* 2019; 24: e12580.
- Munoz-Ramirez ZY, Mendez-Tenorio A, Kato I, et al. Whole genome sequence and phylogenetic analysis show *Helicobacter pylori* strains from Latin America have followed a unique evolution pathway. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 50.
- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011; 16: 79-88.
- Renshaw AA, Rabaza JR, Gonzalez AM, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing gastric bypass surgery for morbid obesity. *Obes Surg* 2001; 11: 281-3.
- Arslan E, Atilgan H, Yavasoglu I. The prevalence of *Helicobacter pylori* in obese subjects. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 695-7.
- Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, et al. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 922-9.
- Yang YJ, Sheu BS, Chang WL, et al. Increased body mass index after *H. pylori* eradication for duodenal ulcer predisposes to erosive reflux esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 705-10.
- Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* 2001; 2: 131-40.
- Moulin CM, Marguti I, Peron JP, et al. Impact of adiposity on immunological parameters. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 183-9.
- Krishnan EC, Trost L, Aarons S, et al. Study of function and maturation of monocytes in morbidly obese individuals. *J Surg Res* 1982; 33: 89-97.
- Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, et al. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol* 1996; 19: 149-54.
- Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 635-45.
- Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15: 14-20.
- Osawa H, Nakazato M, Date Y, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 10-6.
- Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16799-806.
- Roper J, Francois F, Shue PL, et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2350-7.
- Kawano S, Kawahara A, Nakai R, et al. *Helicobacter pylori* infection does not affect serum leptin concentration and body mass index. *J Gastroenterol* 2001; 36579-80.
- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004; 113321-33.

The effect of emotional labor levels on the attitudes of neonatal intensive care nurses towards palliative care

Yenidoğan yoğun bakım hemşirelerinin duygusal emek düzeylerinin palyatif bakıma yönelik tutumlarına etkisi

 Beyzanur Erel,  Esra Tural Büyük

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Department of Pediatric Nursing, Samsun, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Erel B, Tural Büyük E. The effect of emotional labor levels on the attitudes of neonatal intensive care nurses towards palliative care. J Med Palliat Care 2021; 2(2): 40-46.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal nurses, who experience many challenging emotions while providing palliative care, must empathize with the patient and their family, maintain control, act neutrally and be understanding during the care process. Emotional labor levels of the neonatal nurses such as managing and being aware of their emotions, taking on determined roles, and acting according to predetermined standards even though they have much different feelings, are important in the palliative care process. The aim of this study is to determine the effect of emotional labor levels of neonatal nurses on their attitudes towards palliative care.

Material and Method: This study was a correlational, cross-sectional and descriptive design and was conducted with 75 nurses employed in the neonatal intensive care units (NICU) in a provincial center in the north of Turkey. The data of the study were collected by using Personal Information Form, Emotional Labor Scale (ELS) and Neonatal Palliative Care Attitude Scale (NPCAS). The data were analyzed with SPSS 23. Descriptive statistics, non-parametric tests and Spearman correlation analysis were used in the evaluation of the data.

Results: Among the NICU nurses, who participated in the study, 61.3% stated that they did not receive training in palliative care, and 84% did not find their knowledge about palliative care sufficient. A statistically significant and negative correlation was found between the surface acting sub-dimension of ELS and the resources sub-dimension of NPCAS ($p=0.046$); and a statistically significant and positive correlation was found between expression of naturally-felt emotions sub-dimension of ELS and the clinicians sub-dimension of NPCAS ($p=0.005$).

Conclusion: In the present study, where the factors affecting the emotional labor levels of nurses were examined, it was observed that nurses suppressed their real emotions and acted superficially while providing the palliative care services. Despite the fact that the nurses displayed a positive attitude towards recognizing the neonatal palliative care practices and acting in cooperation, they stated that the institutional support was not sufficient.

Keywords: Nurse, newborn emotional labor, palliative care

ÖZ

Amaç: Palyatif bakım hizmeti sunarken birçok zorlayıcı duygu deneyimleyen yenidoğan hemşireleri, bakım sürecinde hasta ve ailesi ile empati kurması, kontrollü, yansız ve anlayışlı olması gerekmektedir. Yenidoğan yoğun bakım hemşirelerinin duygularını yönetip farkında olması, belirlenmiş roller üstlenmesi ve çok daha farklı hisler içinde olsalar da önceden belirlenmiş standartlara göre davranması gibi sarf ettikleri duygusal emek düzeyleri, palyatif bakım sürecinde önem taşımaktadır. Bu araştırmanın amacı yenidoğan yoğun bakım hemşirelerinin duygusal emek düzeylerinin palyatif bakıma yönelik tutumlarına etkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı tipte olan araştırma Türkiye'nin kuzeyindeki bir il merkezinde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) çalışan 75 hemşire ile gerçekleştirildi. Araştırma verileri Kişisel bilgi formu, Duygusal Emek Ölçeği (DEÖ) ve Yenidoğan Palyatif Bakım Tutum Ölçeği (YPBTÖ) kullanılarak toplanmıştır. Veriler SPSS 23 ile analiz edilmiş olup, verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler, non parametrik testler ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan YYBÜ hemşirelerinin %61,3'ü palyatif bakım konusunda eğitim almadıklarını ve %84'ü palyatif bakım konusunda bilgilerini yeterli bulmadıklarını belirtmişlerdir. DEÖ'nün yüzeysel davranış alt boyutu ile YPBTÖ'nün kaynaklar alt boyutu arasında negatif yönde ($p=0,046$), gerçek duyguları bastırma alt boyutu ile YPBTÖ'nün klinik alt boyutu arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,005$).

Sonuç: Hemşirelerin duygusal emek düzeylerinin etkileyen faktörlere yönelik yapılan bu çalışmada, hemşirelerin palyatif bakım hizmeti sunarken gerçek duygularını bastırıldığı ve yüzeysel davranış sergilediği görülmüştür. Hemşireler yenidoğan palyatif bakım uygulamalarını tanıma ve işbirliği içinde olma yönünde olumlu tutum sergilemelerine rağmen, sağlanan kurumsal desteğin yeterli olmadığını belirtmişlerdir.

Anahtar Kelimeler: Hemşire, yenidoğan, duygusal emek, palyatif bakım

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Esra Tural Büyük, Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Kurupelit Campus, Samsun, Turkey

E-mail / E-posta: esratural55@gmail.com

Received / Geliş: 04.03.2021 **Accepted / Kabul:** 04.04.2021



INTRODUCTION

Medical and technological developments have led to an increase in the survival rates in neonatal intensive care units as well as the number of newborns in need of palliative care (1-3). Nurses are responsible for the care of the newborns in these units. They are the closest health care professionals to the dying newborn, interacting directly with the patient and their family (2,4). Studies have demonstrated that the care provided to the patients in the terminal period or for the dying patients affected the nurses negatively. Particularly, nurses have more difficulty in coping when the dying patient is a newborn; and the negative attitude decreases the quality of the care given to the patient (3-6). Nurses, who provide palliative care, go through different emotional processes, causing them to experience feelings such as anger, anxiety, stress, depression, helplessness, failure, inadequacy and denial (2,4,5,7). During the care process, neonatal nurses, who experience many challenging emotions, have to empathize with patients and their relatives, be controlled, objective and understanding, manage and be aware of their emotions, undertake specified roles, and act according to predetermined standards, even when they have different emotions (3-5). Accordingly, the nurses with high workloads in palliative care units, who encounter intense human relationships and go through many emotional processes, make an extra effort and display emotional labor while displaying the attitudes and emotions expected of them (8-13). In palliative care, the increase in the conflict between the emotions felt and expressed by the nurses also increases the level of emotional labor spent while caring for patients with both physical and mental labor (4,12,14,15). Studies have demonstrated that the emotional labor behaviors of the nurses are affected by the personal and professional factors (age, education, duration of professional experience, department, the number of patients they care for, etc.). The nurses suppress their real emotions and exhibit surface acts, thereby spending greater emotional labor (7,12,16,18-20). For these reasons, emotional labor behaviors of nurses providing palliative care services have a special importance in terms of patient relations. According to the literature review performed in Turkey, there is no study examining the effect of the emotional labor levels on the attitudes of neonatal nurses towards palliative care. Therefore, it is believed that this study would contribute to increasing the quality of nursing care.

The aim of this study is to determine the effect of emotional labor levels on the attitudes of neonatal nurses towards palliative care.

Research Questions

1. What are the emotional labor levels of neonatal nurses?
2. What are the attitudes of neonatal nurses towards palliative care?
3. Is there a relationship between the emotional labor level of neonatal nurses and their attitudes towards neonatal palliative care?

MATERIAL AND METHOD

Permission was obtained from each institution where the study was conducted, and approval was obtained from the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University (Date: 26.12.2019, Decision No: B.30.2.ODM.0.20.08/828-1043). All procedures were performed adhered to the ethical rules and the Helsinki Declaration of Principles.

Design

This study has a correlational, cross-sectional and descriptive design. It was conducted between January 2020 and December 2019 in a university and a state hospital located in a province in the North of Turkey.

Population and Sample

The population of the study consisted of 96 nurses employed in the neonatal intensive care unit of a state and a university hospital located in a provincial center in the north of Turkey. When determining the size of the sample, it was aimed to reach the whole universe without selecting the sample from the population. In this regard, a total of 75 nurses participated in our study, reaching the 78% of the population.

The criteria for inclusion of the nurses consisted of minimum one year of experience in their current unit and provision of newborn intensive palliative care (secondary and tertiary care units). The exclusion criteria for the nurses included employment in healthy neonatal follow-up units within the scope of outpatient clinic service, refusing to participate in the study, being on leave and/or sick leave at the time of the study, filling in the forms incompletely.

Data Collection Tools

Personal Information Form, Emotional Labor Scale (ELS) and Neonatal Palliative Care Attitude Scale (NPCAS) were used as data collection tools in the study.

Personal Information Form

This form was developed by the researchers with the aim of identifying the sociodemographic and professional characteristics of the nurses such as age, marital status, education level, institution, position, professional experience, weekly working time and number of newborns they cared for. The form, which consisted of 10 questions, also aimed to determine the whether they received any training on palliative care and whether they found their knowledge on this subject sufficient.

Emotional Labor Scalen (ELS)

It is a 5-Point Likert-Type Scale consisting of 11 items. It was developed by Grandey (21) based on the study of Brotheridge and Lee (22) and translated into Turkish by Oral and Köse (23). The scale has four dimensions. These four dimensions were named as surface acting, deep acting, emotion termination and expression of naturally-felt emotions. Each dimension of the scale is evaluated separately, and the total score of the scale is not calculated. In terms of the evaluation of the scale, the higher mean scores obtained from the sub-dimensions indicate more frequent display of the emotional labor behavior related to that sub-dimension. In the study conducted in our country, the mean Cronbach's Alpha values of the scale were calculated as 0.76 for surface acting, 0.73 for emotion termination, 0.60 for deep acting and 0.63 for expression of naturally-felt emotions. [23] In the present study, the Cronbach's Alpha coefficient was calculated as 0.662 for surface acting, 0.637 for deep acting, 0.625 for emotion termination, 0.556 for expression of naturally-felt emotions.

Neonatal Palliative Care Attitude Scale-NPCAS

This scale was developed by Kain et al. (24) in order to determine the factors that neonatal nurses perceived as obstacles and facilitators within palliative care. The scale was translated into Turkish by Akay (2). It is a five-point Likert-type scale consisting of 26 questions. The scale consists of three sub-dimensions including organization (5,8,15,16,19), resources (6,7,13,14,24) and clinicians (20,21). Organization sub-dimension measures the facilitators or barriers found in the environment of the clinic where nurses work for palliative care practices. Resources sub-dimension measures the availability of resources that support the palliative care model, such as the appropriate environment, medical staff, sufficient time for parents, counseling, and appropriate policies and guidelines regarding neonatal palliative care. Clinicians sub-dimension measures the moral/ethical concerns of nurses caused by technological necessities and demands of the parents. The high score obtained from the sub-dimensions of the scale indicates that the individual has a high level of positive attitude towards the relevant sub-dimension. As a result of the adaptation study, the Cronbach's Alpha value of the scale was 0.692 for the organization sub-dimension, 0.710 for the references sub-dimension, and 0.680 for the clinicians sub-dimension (2). In the present study, the Cronbach's Alpha value was found as 0.595 for the organization sub-dimension, 0.796 for the references sub-dimension, and 0.652 for the clinicians sub-dimension.

Statistical Analysis

The data obtained from the study were evaluated in SPSS 23.0 program (SPSS Inc, Chicago, USA). The frequencies and percentages of nurses were used to analyze their sociodemographic characteristics during data analysis. Firstly, the Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data was distributed normally. Number, percentage, mean, standard deviation and median were used as descriptive statistics; non parametric tests (Mann Whitney-U test, Kruskal-Wallis test and Post Hoc test-Tamhane test) were used to analyze the data with non-normal distribution. Spearman correlation analysis was performed to investigate possible correlations between Emotional Labor Scale (ELS) and Neonatal Palliative Care Attitude Scale (NPCAS). For all the analyses, a $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

The findings about the distribution of socio-demographic characteristics of nurses are presented in **Table 1**. The mean age of the nurses was found to be 32.83 ± 5.6 (min. 23, max. 46). It was found that 36% of the nurses were between the ages of 31-35, 68% were married and 77.3% had a bachelor's degree. It was determined that 38.7% of the nurses had a professional experience of 12 years and above, 68% worked 40 hours a week, 57% provided care for 5-6 newborns per night, 97.3% were clinical nurses working in both day and night shifts. Looking at the educational backgrounds of the nurses regarding neonatal palliative care, 61.3% stated that they did not receive training in palliative care, and 84% did not find their knowledge about palliative care sufficient (**Table 1**).

The mean scores obtained by NICU nurses in the sub-dimensions of ELS were found to be 3.02 ± 0.8 for expression of naturally-felt emotions, 2.138 ± 0.7 for surface acting, 2.08 ± 0.93 for deep acting, and 1.97 ± 0.67 for emotion termination, respectively. The mean scores obtained from the sub-dimensions of NPCAS were found to be 3.317 ± 0.501 for organization, 2.350 ± 0.558 for clinicians, and 2.349 ± 0.809 for resources, respectively (**Table 2**).

According to the results of the correlation analysis on ELS and NPCAS, a positive, weak and statistically significant relationship was found between the expression of naturally-felt emotions sub-dimension of ELS and the clinicians sub-dimension of NPCAS ($r=0.324$, $p=0.005$). A negative, weak and statistically significant relationship was found between the surface acting sub-dimension of ELS and the resources sub-dimension of NPCAS ($r=0.231$, $p=0.046$) (**Table 3**).

Table 1. Socio-demographic characteristics of neonatal nurses, and their educational background regarding palliative care (n=75)

Characteristics		n	%
Mean age: 32.83±5.58 (min 20, max. 46)	20-25 years of age	10	13.3
	26-30 years of age	17	22.7
	31-35 years of age	27	36.0
	36 years of age and over	21	28.0
Marital status	Married	51	68.0
	Single	24	32.0
Educational background	High school + associate degree	8	10.7
	Bachelor's degree	58	77.3
	Master's Degree + PhD	9	12.0
Professional experience	1-3 years	18	24.0
	4-7 years	12	16.0
	8-11 years	16	21.3
	12 years and more	29	38.7
Position at the institution	Nursing Supervisor	2	2.7
	Clinical Nurse	73	97.3
Weekly working time	40 hours	51	68.0
	48-56 hours	24	32.0
Type of employment in the institution	Day shift only	2	2.7
	Day + night shifts	73	97.3
Number of newborns cared for during the night shift	3-4 newborns	32	43.0
	5-6 newborns	43	57.0
Experience of in-service training on palliative care	Yes	29	38.7
	No	46	61.3
Finding the knowledge about palliative care sufficient	Finds it sufficient	12	16.0
	Finds it insufficient	63	84.0

Table 2. Mean scores obtained from the sub-dimensions of ELS and NPCAS

		$\bar{X} \pm SD$	Min.-Max	Median
Sub-dimensions of ELS	Expression of naturally-felt emotions	3.02±0.83	1-5	3.0
	Surface acting	2.13±0.67	1-3	2.3
	Deep acting	2.08±0.93	1-4	2.0
	Emotion termination	1.96±0.67	1-4	1.7
Sub-dimensions of NPCAS	Organization	3.31±0.50	2-4	3.2
	Clinicians	2.350±0.55	1-5	2.4
	Resources	2.349±0.80	1-4	2.5

$\bar{X} \pm SD$: Mean ± Standard Deviation

Table 3. Correlations between the sub-dimensions of ELS and NPCAS

ELS	NPCAS					
	Organization		Resources		Clinicians	
	r	p	r	p	r	p
Expression of naturally-felt emotions	0.155	0.185	0.148	0.206	0.324*	0.005
Surface acting	-0.070	0.553	-0.231*	0.046	0.182	0.118
Deep acting	0.167	0.152	0.074	0.222	0.217	0.185
Emotion termination	0.143	0.222	0.058	0.618	0.119	0.206

DISCUSSION

In this study, which examined the emotional labor levels of neonatal intensive care unit (NICU) nurses on palliative care, has found that most of the nurses did not have any education about palliative care, did not find their knowledge sufficient on this subject. neonatal intensive care unit (NICU) nurses suppressed their real emotions while providing palliative care and behaved superficially. Besides, It was determined that they displayed a positive attitude towards knowing and cooperating with neonatal palliative care practices. neonatal intensive care unit (NICU) nurses stated that the institutional support provided to them was not sufficient. Also, it was found that as nurses' suppression of real emotions increased, clinicians displayed more positive attitudes towards palliative care in the sub-dimension, and as the state of displaying the emotion expected by the institution increased, attitude towards resources decreased.

In the study, the majority of the nurses stated that they did not receive in-service training on palliative care, and that they did not find their knowledge sufficient on this subject. Previous studies reported that the neonatal nurses had insufficient knowledge about palliative care, and they perceived this insufficiency as an obstacle to providing quality palliative care (3,25,26). In some studies, it was found that the nurses employed in palliative care units had better levels of knowledge compared to the nurses working in other departments (2,27). Palliative care is included in nursing education. Nonetheless, it is believed that the subject of palliative care for the newborn is not sufficiently included in both undergraduate education and in-service training; and that the content of the education is more oriented towards symptom management such as pain.

This study, it was observed that the neonatal nurses mostly suppressed their naturally-felt emotions and displayed surface acting (displaying the emotion that the institution expected) as the emotional labor (Table 2). This finding shows that nurses display the emotion expected by the institution while providing care to their patients, thereby suppressing the real emotions they feel. In some studies, it was observed that the nurses displayed surface acting and deep acting (trying to avoid displaying their own emotions) the most (7,18,19). According to the studies

conducted with nurses responsible for palliative care services, witnessing death every day causes the nurses to be exposed to a lot of emotional pressure, to spend more emotional labor and to experience more lack of emotional support (28-30). Certain studies demonstrated that the emotional labor spent by the nurses could lead to personal and professional development, and that they would attain "a professional skill" in order to avoid long-term negativity (29,31). Looking at the results of this study and the literature, it was found that the sub-dimensions of the emotional labor scale differed according to the study. It is believed that this may be due to the socio-demographic, personal and professional characteristics of the participants in studies conducted with nurses.

In the present study, it was determined that the negative attitude of nurses towards neonatal palliative care originated from the sub-dimension of resources (a tendency of insufficiency or a degree of disagreement regarding the environmental conditions, sufficient staff, sufficient time and the presence of certain policies). Previous studies reported that the obstacles encountered by the nurses during palliative care were the factors such as adverse environmental conditions, technological necessities, insufficient number of staff, ethical dilemmas and the lack of clinical guidelines to provide palliative care (2,3,5,30). Unlike the study, it was determined in some studies that positive attitude towards palliative care stemmed from the sub-dimension of resources (26,32). It is believed that this may be due to the difference in the resources of countries for neonatal palliative care.

In this study is the first study investigating the relationship between emotional labor levels and the attitudes of neonatal nurses towards palliative care. In the study, it was determined that as the behavior of nurses to suppress real emotions increased, they displayed more positive attitudes towards palliative care in the clinicians sub-dimension. Therefore, the study suggests that the technological obligations and moral/ethical concerns experienced by nurses regarding palliative care mostly cause them to suppress their actual feelings. In the previous studies, it was mentioned that nurses, who provided palliative care, learnt emotional management processes over time, recognized that acting as the institution expected of them (instead of actual emotions) might cause alienation of the self, tried to prevent grief by restricting the emotions, and this could conflict with their self-identities (29,33). In a study conducted on the factors affecting the emotional labor of the neonatal nurses, it was observed that the institutional support provided to nurses was not sufficient. It was stated that the recognition of emotional labor at institutional levels helped encourage nurses to work, contributing indirectly to patient safety (4).

In the study, it was found that as the level of surface acting (displaying the emotion expected by the institution) increased, the attitudes towards resources (the dimension that measures institutional and individual opportunities related to palliative care) decreased. Therefore, it is believed that nurses perceive environmental factors as negative obstacles in providing palliative care services, since they display the emotions expected by the institutions. Due to the barriers in the health system, the insufficiency of human resources increases the workload of healthcare workers; therefore, the opportunities for nurses to provide palliative care are restricted (26,34,35). Studies demonstrated that nurses providing palliative care often had difficulties in finding time and place to cope with grief, and encountered normative restrictions on expressing grief in the institution (26,36,37). It is believed that emotional control is professional norm, and that the normative imperatives of emotional self-control in palliative care providers are idealized and shaped as a professional skill (29,31). It was reported that the corporate culture influenced their perceptions of maintaining a "professional mood", and that palliative caregivers generally increased the pressure to suppress emotionality (29,38). In addition, it was stated that a corporate culture normalizing emotional experiences and expression and providing time and space for nurses to benefit from the informal and formal support structures, thereby avoiding the examples of emotional formation (32,39).

There are some limitations to the research. The first is, although the majority of contacted neonatal nurses participated in this study, the entire population could not be reached due to some nurses being sick and some being on a leave of absence. The second is that the participants' responses to data collection tools are based on their own opinions. The third is that emotional labor and attitudes of nurses can be affected by many mental factors (personality traits, additional psychiatric disorders, additional medical conditions, alcohol and substance use, etc.). Finally, the study is limited to sampling consisting only of nurses working in the North Anatolian region, and the findings cannot be generalized in terms of the entire country.

CONCLUSION

It was observed in the study that most of the nurses did not receive information about palliative care and did not find themselves sufficient in this subject. It was found that nurses spent emotional labor mostly in the form of suppressing naturally-felt emotions and surface acting. It was determined that the positive attitudes of the nurses towards palliative care was in the sub-dimensions of organization, clinicians and resources, respectively. Certain sociodemographic and occupational

characteristics were found to be associated with ELS and NPCAS. It was found that there was a weak positive correlation between the expression of naturally-felt emotions sub-dimension of the ELS and the clinicians sub-dimension of NPCAS. In addition, there was a weak correlation between the surface acting sub-dimension of the ELS and the resources sub-dimension of NPCAS.

Practice Implications

In line with the results obtained from the study, neonatal nurses should be provided with training on emotional resilience, communication and emotional labor in order to prevent the negative effects of emotional labor. These trainings should be implemented regularly and continuously, and they should include creative drama, simulation, role play methods. In-service training should be provided for the neonatal nurses in order to increase their awareness on neonatal palliative care, and to teach them basic elements of care. Guidelines should be developed to guide the palliative care specific to the newborns. Necessary institutional arrangements should be made in the environment and working conditions of NICU in order to ensure the provision of effective and qualified care services.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: Permission was obtained from each institution where the study was conducted, and approval was obtained from the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University (Date: 26.12.2019, Decision No: B.30.2.ODM.0.20.08/828-1043).

Informed Consent: The nurses who agreed to participate were informed about the purpose and context of the study, and their consent was taken via an informed consent form. Then, a questionnaire was distributed to them. Confidentiality of the participants was ensured by making the survey anonymous. All data were used for scientific purposes only, and not shared with anyone or for commercial purposes. All participants had the opportunity to withdraw from the study at any time.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Acknowledgement: The authors thank all neonatal nurses who helped them in performing this study.

REFERENCES

1. Ünal S, Zenciroğlu A. Palliative care for newborn infant. *Turkish J Ped. Disease* 2016; 10: 149-55.
2. Akay G. Turkish validity and reliability of the neonatal palliative care attitude scale. Masters Thesis. Erzurum, Turkey, 2017; 4-18.
3. Kilcullen M, Ireland S. Palliative care in the neonatal unit: Neonatal nursing staff perceptions of facilitators and barriers in a regional tertiary nursery *BMC Palliative Care* 2017; 16.
4. Cricco-Lizza R. The need to nurse the nurse: emotional labor in neonatal intensive care Qual. *Health Res* 2014; 24: 615-28.
5. Mendel TR. The use of neonatal palliative care: Reducing moral distress in NICU nurses. *Journal of Neonatal Nursing* 2014; 20: 290-3.
6. Özçelik H, Aksoy F, Sönmez E, Fadiloğlu Ç. Attitudes to death of nurses in Turkey and factors affecting them. *Hospice & Palliative Med Inter J* 2018; 303-9.
7. Değirmenci Öz S, Baykal Ü. Nurses' emotional labor behavior and factors affecting. *Florence Nightingale J Nurs* 2018; 26: 1-10.
8. Chou H, Hecker R, Martin A. Predicting nurses' well-being from job demands and resources: A cross-sectional study of emotional labour. *J Nurs Manag* 2012; 20: 502-11.
9. Cheng C, Bartram T, Karimi L, Leggat S. The role of team climate in the management of emotional labour: implications for nurse retention. *J Adv Nurs* 2013; 69: 2812-25.
10. Dall'Ora C, Ball J, Recio-Saucedo A, Griffiths P. Characteristics of shift work and their impact on employee performance and wellbeing: A literature review. *Inter. J Nurs Stud* 2016; 57: 12-27.
11. Delgado C, Upton D, Ranse K, Furness T, Foster K. Nurses' resilience and the emotional labour of nursing work: an integrative review of empirical literature. *Inter J Nurs Stud* 2017; 70: 71-88.
12. Elliott C. Emotional labour: learning from the past, understanding the present. *Br J Nurs* 2017; 26: 1070-7.
13. Vermaak C, Görgens-Ekermans G, Nieuwenhuize C. Shift work, emotional labour and psychological well-being of nursing staff. *J Contemporary Manag Iss* 2017; 22: 35-48.
14. Donoso LM, Demerouti E, Hernández EG, Moreno-Jiménez B, Cobo IC. Positive benefits of caring on nurses' motivation and well-being: A diary study about the role of emotional regulation abilities at work. *Int J Nurs Stud* 2015; 52: 804-16.
15. Yılmaz B, Orak OS. Relationship between emotional labour behavior and psychological symptoms among nurses. *J Health Nurs Manag* 2020; 7: 187-201.
16. Tahghighi M, Rees CS, Brown JA, Breen LJ, Hegney D. What is the impact of shift work on the psychological functioning and resilience of nurses? An integrative review. *J Adv Nurs* 2017; 73: 2065-83.
17. Lee M, Jang KS. Nurses' emotions, emotional labor, and job satisfaction. *Int J Workplace Health Management* 2020; 13: 16-31.
18. Gülşen M, Özmen D. The relationship between emotional labour and job satisfaction in nursing. *Int Nurs Rev* 2020; 6: 145-54.
19. Özkol Kılınc K, Bayrak B, Özkan ÇG, Kurt Y, Öztürk H. Assessing nurses' emotional labor levels. *J Academic Res Nurs* 2020; 6: 309-16.
20. Baksi A, Durmaz Edeer A. Investigation of the relationship between emotional labor and general health status of intensive care nurse. *J Hacettepe Uni Fac Nurs* 2020; 7: 130-7.
21. Grandey AA. Emotion regulation in the workplace: a new way to conceptualize emotional labor. *J Occup Health Psychol* 2000; 5: 95-110.

22. Brotheridge CM, Lee RT. Development and validation of the emotional labour scale. *J Occup Organizational Psychology* 2003; 76: 365-79.
23. Oral L, Köse S. A research on physicians' use of emotional labor and the relationship between their job satisfaction and burnout levels. *Suleyman Demirel Uni. J Faculty Economics Admin. Sci* 2011; 16: 463-92.
24. Kain V, Gardner G, Yates P. Neonatal palliative care attitude scale: Development of an instrument to measure the barriers to and facilitators of palliative care in neonatal nursing. *Pediatrics* 2009; 123: 207-13.
25. Chen CH, Huang LC, Liu HL, Lee HY, Wu SY, Chang YC. To explore the neonatal nurses' beliefs and attitudes toward scaring for dying neonates in Taiwan. *Mat Child Health J* 2013; 17: 1793-801.
26. Azzizadeh Forouzi M, Banazadeh M, Ahmadi JS, Razban F. Barriers of palliative care in neonatal intensive care units. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34: 205-11.
27. Shi H, Shan B, Zheng J, Peng W. Knowledge and attitudes toward end-of-life care among community health care providers and its influencing factors in China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17683.
28. Melvin CS. Historical review in understanding burnout, professional compassion fatigue, and secondary traumatic stress disorder from a hospice and palliative nursing perspective. *J Hospice Palliat Nurs* 2015; 1: 66-72.
29. Ingebretsen LP, Sağbakken M. Hospice nurses' emotional challenges in their encounters with the dying. *Int J Qualitative Stud Health Well-Being* 2016; 11: 31170.
30. Lewis S. Exploring NICU nurses' affective responses to end-of-life care. *Advances in Neonatal Care* 2017; 17: 96-105.
31. Broom A, Kirby E, Good P, Wotton J, Yates P, Hardy J. Negotiating futility, managing emotions: Nursing the transition to palliative care. *Qual Health Res* 2014; 25: 299-309.
32. Wright V, Prasun MA, Hilgenberg C. Why is end-of-life care delivery sporadic? A quantitative look at the barriers to and facilitators of providing end-of-life care in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Nurs* 2011; 11: 29-36
33. Karlsson M, Kasén A, Wärån-Furu C. Reflecting on one's own death: The existential questions that nurses face during end-of-life care. *Palliat Support Care* 2017; 15: 158-67.
34. Kassa H, Murugan R, Ababa A, Zewdu F, Hailu M. Assessment of knowledge, attitude and practice and associated factors towards palliative care among nurses working in selected hospitals, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Palliat Care* 2014; 13: 6.
35. Kalogeropoulou M, Vikia E, Kostagiolas AP, Niakas D. Assessment of knowledge and associated factors towards palliative care among Greek nurses. *World J Soc Sci Res* 2016; 3: 381-95.
36. Ryan L, Seymour J. Death and dying in intensive care: Emotional labour of nurses. *End of Life J* 2013; 3: 1-9.
37. Funk LM, Peters S, Roger KS. The emotional labor of personal grief in palliative care: balancing caring and professional identities. *Qualit. Health Res* 2017; 27: 2212-21.
38. Brighton LJ, Selman LE, Bristowe K, Edwards B, Koffman J, Evans CJ. Emotional labour in palliative and end-of-life care communication: A qualitative study with generalist palliative care providers. *Patient Educ Coun* 2019; 102: 494-502.
39. Kinman G, Leggetter S. Emotional Labour and Wellbeing: What protects nurses? *Healthcare (Basel)* 2016; 4: 89.

Evaluation of the in vitro efficacy of non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing and non-producing *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli* strains

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve üretmeyen *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* suşlarında beta-laktam dışı antibiyotiklerin in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi

 Göknuş Yapar Toros¹,  Funda Timurkaynak²

¹University of Health Sciences Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

²Cenevre University Hospital, Infectious Control and Prevention Department, Geneva, Switzerland

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Yapar Toros G, Timurkaynak F. Evaluation of the in vitro efficacy of non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing and non-producing *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli* strains. J Med Palliat Care 2021; 2(2): 47-53.

ABSTRACT

Objective: Bacteria develop resistance to many antibiotics by using different mechanisms. The resistance of bacteria secreting extended-spectrum beta-lactamases to many antibiotics limits our treatment options. In this study, we investigated the in vitro efficacies of non-beta-lactam antibiotics in *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella* spp. strains.

Material and Method: In our study, we investigated the presence of ESBL in 97 ESBL-negative (61 *E. coli*, 36 *Klebsiella* spp.) and 54 ESBL-positive (33 *E. coli*, 21 *Klebsiella* spp.) strains of nosocomial origin isolated from blood culture through a phenotypic confirmation test. We determined in vitro efficacies of aminoglycoside and quinolone group antibiotics by the agar dilution method.

Results: The susceptibility rates of ESBL- non-producing and producing strains were 81.4%-48.1% to ciprofloxacin, 85.5%-50% to levofloxacin, 81.4%-46.3% to ofloxacin and moxifloxacin, 99%-37% to gentamicin, 97.9%-57.4% to netilmicin, and 99%-96.2% to amikacin, respectively.

Conclusion: In our study, we found that all aminoglycoside and quinolone group antibiotics showed low efficacies. Amikacin had the highest in vitro activity in *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains.

Keywords: Extended-spectrum beta-lactamase, aminoglycoside, quinolone, minimal inhibitory concentration

ÖZ

Amaç: Bakteriler bir çok antibiyotiklere farklı mekanizmaları kullanarak direnç geliştirmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL)-üreten bakterilerin pek çok antibiyotiğe karşı dirençli olmaları tedavi seçeneklerimizi kısıtlamaktadır. Bu çalışmada in vitro olarak *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella* spp. suşlarında beta-laktam dışı antibiyotiklerin etkinliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda kan kültüründen izole edilen nozokomiyal kökenli 97 GSBL-negatif (61 *E. coli*, 36 *Klebsiella* spp.) ve 54 GSBL-pozitif (33 *E. coli*, 21 *Klebsiella* spp.) suşunda GSBL varlığı fenotipik doğrulama testi ile araştırıldı. Aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotiklerin in vitro etkinlikleri agar dilüsyon yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: GSBL-üreten ve üretmeyen suşların duyarlılık oranları sırasıyla siprofloksasin için %81,4-48,1; levofloksasin için %85,5-50; ofloksasin ve moksifloksasin için %81,4-46,3; gentamisin için %99-37; netilmisin için %97,9-57,4 ve amikasin için de %99-96,2 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında tüm aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotiklerin etkinliğinin düşük olduğu; amikasinin en yüksek in vitro etkinliğe sahip olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, aminoglikozid, kinolon, minimum inhibitör konsantrasyon

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Göknuş Yapar Toros, University of Health Sciences Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

E-mail / E-posta: goknuryapar06@hotmail.com

Received / Geliş: 19.03.2021 **Accepted / Kabul:** 02.04.2021



INTRODUCTION

The extended-spectrum β -lactamase (ESBL), which is widely detected all over the world, was first defined in 1983 (1). Regardless of the susceptibility results of ESBL-producing bacteria, infections with these bacteria are of clinical significance because they are considered resistant to all penicillins, cephalosporins (except for cefamicins (cefoxitin, cefotetan, cefmethazol, and moxalactam)), and aztreonam. Although these bacteria are susceptible to beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations, recent surveillance data show that the number of strains that cannot be treated with these antibiotic combinations is also increasing (2). ESBL enzymes have recently been demonstrated with increasing frequency in Gram-negative bacteria, especially in *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella* spp. strains. It is worrisome that an international multicenter study determined that our country had the incidence of *Klebsiella* spp. strain producing the highest ESBL (3). There are many clinical studies showing that carbapenems are active in ESBL-producing bacterial infections, but the drawbacks of widespread use of carbapenems should not be ignored (4). There are limited studies in the literature on the susceptibility rates of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains to different antibiotic classes, such as quinolone and aminoglycoside (5).

Overall, this study aimed to determine the susceptibility of ESBL-producing and non-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains to aminoglycoside and quinolone group antibiotics and to uncover the role of these antibiotics in the treatment of infections due to ESBL-producing bacteria.

MATERIALS AND METHOD

Ethical Approval

We obtained the relevant approval for our study from Başkent University, Non-Invasive Health Research Ethics Committee (Date: 11.05.2005, Decision No: 2004/AP-577). We strictly ensured that all procedures were carried out in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and the ethical standards of national/institutional scientific research committees.

Data Collection

We examined *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from non-urine samples of the patients hospitalized in Başkent University Hospital between 2003-2004 by ESBL secretion. As a result, 54 ESBL-producing and 97 non-ESBL-producing strains were included in the study.

Identification of Enteric Bacteria

We used Bactec-9050 (Becton Dickinson, Maryland, USA) automated blood culture system for blood

cultures. Samples giving positive growth signals in the culture system were passaged into eosin methylene blue (EMB) and blood agar. We studied the bacteria grown on EMB agar and determined to be *E. coli* and *Klebsiella* spp. by their growth characteristics in indole production test, methyl red and citrate tests, urea hydrolysis test, and three sugar iron agar (TSI). Bacteria included in the study were stored at -20°C until the study day.

ESBL Test

We used ceftazidime/ceftazidime-clavulanic acid phenotypic confirmation test to detect ESBL-bearing strains. (6). Accordingly, we placed discs containing ceftazidime (30 μg)/ceftazidime-clavulanic acid (10 μg) on MHA (Oxoid, Hampshire, England) plates where bacterial suspensions with McFarland 0.5 density were spread and incubated at 35°C for 18 hours. After incubation, we measured and compared inhibition zones around discs with and without clavulanic acid. Bacteria were considered positive for ESBL production when the zone diameter around the combination discs was 5 mm. or larger than the zone diameter around the disc without clavulanic acid.

Antibiotic Susceptibility Tests of Isolated Strains

We determined the minimum inhibitory concentration (MIC) values of the strains included in the study by the agar dilution method (49). Antibiotic potent powders (Sigma, St Louis, USA) were used in the susceptibility test. Also, we utilized *E. coli* (ATCC, 25922) and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (ATCC, 27853) standard strains as control strains in the study. We evaluated the MIC values of the bacteria included in the study (Table 1) in line with the recommendations of the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (6).

Table 1. CLSI-recommended susceptibility MIC limits for Gram-negative enteric bacteria ($\mu\text{g/ml}$)

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ciprofloxacin	1	2	4	0.004-0.015	0.25-1
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.008-0.06	0.5-4
Ofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.015-0.12	1-8
Moxifloxacin	≤ 0.5	1	≥ 2	0.008-0.06	1-8
Gentamicin	4	8	16	0.25-1	0.5-2
Amikacin	16	32	64	0.5-4	1-4
Netilmicin	8	16	32	0.5-1	0.5-8

We calculated the amount of antibiotic required for MIC determination by the agar dilution method using the following formula:

Antibiotic powder weight (amount to be weighed) = Volume (ml) \times desired concentration ($\mu\text{g/ml}$) / Antibiotic activity ($\mu\text{g/mg}$).

We prepared stock solutions for each antibiotic. **Table 2** presents stock, solvent, and diluent liquids used in preparing solutions for the antibiotics studied.

Antibiotics	Solvents	Diluents
Amikacin	Water	-
Netilmicin	Water	-
Gentamicin	Water	-
Ciprofloxacin	Water	-
Ofloxacin	½ volume of water, then 0.1 mol/L NaOH is dripped until dissolved	-
Levofloxacin	½ volume of water, then 0.1 mol/L NaOH is dripped until dissolved	Water
Moxifloxacin	Water	-

We prepared serial dilutions in two-fold such that the MIC range was 0.5-128 µg/ml for the quinolone group antibiotics and 0.0625-32 µg/ml for the aminoglycoside antibiotics. We utilized daily prepared Mueller-Hinton agar (MHA) as the medium. Before the study, we prepared bacterial suspension at 0.5 McFarland density (108 cfu/ml) by passaging the bacteria. 10 µl of antibiotic dilutions from this suspension were spread on MHA plates, and plates were incubated at 35°C for 18-24 hours. We determined the lowest concentration without growth as the MIC value. When calculating the susceptibility rates, strains with intermediate sensitivity were included in the susceptible category. For the quality control of the study, we observed that there was no growth in the sterility control plate, all bacteria were grown in the growth control plate, and the MIC values of the control strains were within the CLSI-recommended MIC range.

Statistical Analyses

We used percentage and mean values while presenting the data. We run the Chi-square test and Fisher's exact test for the statistical analyses of the data. Those with a p-value of <0.05 were considered significant. We used SPSS 22.0 (IBM Institute, North Castle, USA) program for all statistical analyses.

RESULTS

Features of Strains

We determined that 195 (48.6%) of 401 *E. coli* strains and 98 (35.5%) of 276 *Klebsiella* spp. strains were ESBL-positive. We kept conducting the study on a total of 151 strains composed of 97 ESBL-negative (61 *E. coli*; 36 *Klebsiella* spp.) and 54 ESBL-positive (33 *E. coli*; 21 *Klebsiella* spp.), which were bacteremia agents among the samples.

Antibiotic Susceptibility Results

Of the ESBL-negative (*E. coli*+*Klebsiella* spp.) strains included in the study, 99% were susceptible to amikacin, 99% to gentamicin, and 97.9% to netilmicin. When quinolone group antibiotics were considered, susceptibility rates were 81.4% to ciprofloxacin, 85.5% to levofloxacin, 81.4% to ofloxacin, and 81.4% to moxifloxacin. We found those rates of GSBL-positive strains were 96.2% to amikacin, 37% to gentamicin, and 57.3% to netilmicin, 48.1% to ciprofloxacin, 50% to levofloxacin, and 46.2% to ofloxacin and moxifloxacin.

When the susceptibility rates of all ESBL-positive and negative strains were evaluated statistically, we discovered that those rates to all antibiotics, except amikacin, were significantly decreased in ESBL-positive strains ($p < 0.0001$). The susceptibility rates of 151 strains to the mentioned antibiotics are given in **Table 3**.

Antibiotics	Susceptibility rates of ESBL (-) <i>Klebsiella</i> spp. and <i>E. coli</i> strains (%)	Susceptibility rates of ESBL (+) <i>Klebsiella</i> spp. and <i>E. coli</i> strains (%)	P
Ciprofloxacin	81.4	48.1	<0.0001
Levofloxacin	85.5	50.0	<0.0001
Ofloxacin	81.4	46.2	<0.0001
Moxifloxacin	81.4	46.2	<0.0001
Gentamicin	99.0	37.0	<0.0001
Amikacin	99.0	96.2	0.131
Netilmicin	97.9	57.3	<0.0001

MIC Values of the Antibiotics

For aminoglycosides, we determined that the MIC (inhibiting 50% and 90% of the strains in ESBL-positive strains compared to ESBL-negative strains) increased significantly. When the increase was considered in terms of the MIC inhibiting 50% of the strains, we found out that MIC was 2 dilutions higher for amikacin, 7 dilutions higher for gentamicin, and 5 dilutions higher for netilmicin. Considering the antibiotics in the quinolone group, the MIC inhibiting 90% of the ESBL-negative and positive strains were not different for ciprofloxacin and ofloxacin and were high (32 µg/ml) in both groups and that this value increased 1 dilution for levofloxacin and 2 dilutions for moxifloxacin in ESBL-positive strains. When the comparison was made on the MIC inhibiting 50% of the strains, we reached that this concentration was 6-10 dilutions higher for all quinolone group antibiotics in ESBL-positive strains than in ESBL-negative strains (**Table 4**).

Table 4. MIC50 ve MIC90 values ($\mu\text{g/ml}$) in ESBL-positive and negative *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains

ESBL-negative <i>Klebsiella</i> spp. and <i>E. coli</i> strains (n=97)				ESBL-positive <i>Klebsiella</i> spp. and <i>E. coli</i> strains (n=54)			
Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC50	MIC90	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC50	MIC90
Ciprofloxacin	0.06-32	0.06	32	Ciprofloxacin	0.06-32	32	32
Levofloxacin	0.06-32	0.06	8	Levofloxacin	0.06-32	4	32
Ofloxacin	0.06-32	0.125	32	Ofloxacin	0.06-32	8	32
Moxifloxacin	0.06-32	0.125	16	Moxifloxacin	0.06-32	8	32
Gentamicin	0.5-128	0.5	1	Gentamicin	0.5-128	64	128
Amikacin	0.5-128	2	4	Amikacin	1-64	8	16
Netilmicin	0.5-128	0.5	2	Netilmicin	0.5-128	16	32

DISCUSSION

Beta-lactamase production is the most common mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics. (7). The genes responsible for producing these enzymes may be located on chromosomes, transposons, or plasmids. More than 400 beta-lactamases have been identified today (7,8). Beta-lactamase production is rare among Gram-positive strains and is mostly reported in *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* strains. It is stated that these enzymes are highly susceptible to mutation (8). These mutations lead to ESBL formation, which creates resistance to many beta-lactam antibiotics, including fourth-generation cephalosporins. The prevalence of ESBL, which was first defined in 1983, has increased dramatically since that date (9). The first species determined to produce ESBL was *Klebsiella* spp., followed by *E. coli* (10). It is reported that ESBL-producing bacteria are more frequently isolated in special departments of hospitals with intensive antibiotic use, such as intensive care units, hematology units, transplantation centers, and burn units (11,12).

Previous surveillance studies identified ESBL-producing Enterobacteriaceae species all over the world (13). Their incidences may differ from country to country, as well as among hospitals. The relevant literature suggests that the ESBL positivity rate is the highest in Eastern Europe and South America (58.7-51.9% for *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*); 28.9-18.1% for *E. coli*) and the lowest in Northern Europe and North American countries (16.7-12.3% for *K. pneumoniae*; 6.2-7.5% for *E. coli*) (13,14). In another study examining more than 4000 ESBL-producing strains in Europe, the most common ESBL-producing bacteria were *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis*, and *E. coli*. Among the countries included in that study, Turkey, Israel, and Greece took the first three places (14).

Two large-scale multicenter studies, including our country, investigated the susceptibilities of hospital-acquired Gram-negative strains to broad-spectrum antibiotics (15,16). In these studies, ESBL positivity was determined at a rate of 25-31% for *E. coli* and 35-48% for *Klebsiella* spp. Studies conducted in Turkey report quite different rates for ESBL

positivity (16,17). In general, the ESBL production rate reaches 20% in *E. coli* strains and up to 50% in *Klebsiella* spp. strains (15). In our study, the ESBL positivity rates in *Klebsiella* spp. and *E. coli* strains, which are bacteremia agents, were found to be 35.5% and 48.6%, respectively. These ESBL rates generally comply with the data in Turkey, but they were higher in *E. coli* strains (18). We think that the higher rates in this study may be since our hospital is a center with units where antibiotic use is intense, such as burn, dialysis, and transplantation units (18,19). Besides, we considered studying each strain isolated from patients followed at different periods, but we could not determine the genetic origins of our ESBL-producing strains using molecular methods. Therefore, we could not suggest whether the studied *E. coli* strains were epidemic strains, which may be the reason for high ESBL production in *E. coli* strains (19).

While carbapenems, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations, aminoglycosides, and quinolones can be used to treat infections caused by ESBL-producing microorganisms, penicillins, cephalosporins, and aztreonam have no place in these therapies (20,21). It is strongly recommended to use carbapenem group antibiotics, especially in treating severe infections with these bacteria (22,23). It is well-known that carbapenems are effective not only against ESBL or non-ESBL enzymes synthesized by plasmids but also against chromosomal beta-lactamases (23). In studies evaluating the efficacy of carbapenems in ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains in Turkey and abroad, researchers determined that the carbapenem susceptibility rates of these strains were quite high (99%) (14,15). However, intensive use of carbapenems is always shown to cause widespread production of metallo-beta-lactamase and serine protease and, consequently, leads to carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, and *P. aeruginosa* infections (24,25). This situation rather limits the choice of antibiotics for the treatment of severe nosocomial conditions that develop with ESBL positive bacteria (25). Therefore, scholars scrutinize the role of non-beta-lactam antibiotics, especially quinolones and aminoglycosides, in the treatment. There are few studies evaluating the in vivo and in vitro efficacies of non-beta-

lactam antibiotics for these bacteria (26,27). The relevant research showed resistance to various antibiotics, such as aminoglycosides, quinolone, tetracycline, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole, can be found simultaneously in ESBL-producing bacteria, depending on the presence of multiple resistance genes (28,29).

The present study provides a general approach to susceptibility rates of ESBL-producing strains to non-beta-lactam antibiotic groups. The ability of this group of antibiotics to be used in the treatment of infections caused by ESBL-producing strains is important in terms of preserving the efficacies of high-cost and last-option antibiotics, such as carbapenems. In our hospital, until obtaining the results of antibiotic susceptibility, we prefer amikacin to carbapenem in an infection determined to produce ESBL. Fluoroquinolones have no place in alternative treatment for strains in our hospital. Since our hospital has units with a high risk of ESBL (burn, dialysis, and transplantation units), amikacin may be included in the treatment scheme considering other factors and the possibility of ESBL in cases where the infectious agent has not yet been identified and empirical treatment should be initiated.

Aminoglycosides are antibiotics known to be particularly effective against Gram-negative microorganisms, which are the agents of nosocomial infections (30). The most common mechanism of acquired aminoglycoside resistance in Gram-negative bacteria is the modification of these antibiotics by bacterial enzymes. Aminoglycoside resistance observed through enzymes was previously detected against mainly kanamycin, gentamicin, tobramycin, netilmicin, and amikacin (30). The aminoglycoside specificities of aminoglycoside modifying enzymes (AMEs) are different from each other, and many Gram-negative bacteria are able to synthesize one or more AMEs. Also, most AMEs can inactivate multiple aminoglycosides. As a result, the specific resistance to an aminoglycoside group antibiotic does not provide information about resistance to others (30,31). It is also stated that regional enzyme differences are observed for AMEs. For example, enzyme types inactivating gentamicin are detected more frequently in the United States of America, whereas those inactivating amikacin are observed in Japan (31). In a study conducted in our country, one or more AMEs were found in gram-negative isolates resistant to aminoglycoside, and these enzymes were found to be frequently responsible for tobramycin, amikacin, netilmicin, and kanamycin resistance (31,32). Studies on ESBL-positive isolates yielded different results regarding aminoglycoside susceptibility. Studies showed that aminoglycoside resistance was significantly higher in ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains compared to non-

producing ones, and the resistance reached 70% to amikacin and gentamicin (32). In multicenter studies conducted in our country, resistance rates to amikacin varied between 41-46% in ESBL-positive strains (33,34). However, there was also a study in which the rate of amikacin resistance in these strains was found to be very low (1%) (34,35). Another study in our country revealed that 94.5% of ESBL-positive *E. coli* strains and 83.3% of *K. pneumoniae* strains were susceptible to amikacin and that amikacin was the antibiotic least affected by ESBL production (34,35). In studies conducted in our country, the researchers reported that amikacin susceptibility was high regardless of ESBL production (35). Surveillance studies showed that the in vitro efficacy of gentamicin was poor, although the susceptibility to aminoglycoside antibiotics did differ significantly in ESBL-producing microorganisms (35). Nevertheless, we could not reach data on susceptibility rates of ESBL-producing strains to netilmicin.

In our study, the aminoglycoside group antibiotic with the highest susceptibility rate with ESBL-producing and non-producing isolates was amikacin, and this result was similar to that in the literature. Susceptibility rates of ESBL-producing strains both to gentamicin and netilmicin decreased significantly ($p < 0.05$), whereas MIC inhibiting 50% and 90% of the strains increased significantly. On the other hand, although the MIC values of amikacin, inhibiting 50% and 90% of ESBL-positive strains, were found to be high, we discovered that there was no significant difference in susceptibility rates in these two groups. We think that this difference observed in the resistance pattern may be due to AME types carried by the same plasmid.

Quinolone group antibiotics are among the widely used antibiotics. In recent years, increasing resistance has been observed against this group of antibiotics, especially in Gram-negative bacteria (36). ESBL production and quinolone resistance can coexist in these bacteria. In the literature, ESBL production was detected in 60% of ciprofloxacin-resistant *K. pneumoniae* strains (36,37). Similarly, many studies on the subject observed that ciprofloxacin resistance increased in ESBL-producing strains (37). The mechanism of this association has not been fully elucidated; however, there are studies indicating that this resistance can be explained by the coexistence of different mechanisms, such as plasmid-mediated quinolone resistance genes in ESBL production, outer membrane protein changes, or active efflux pump (38,39). Studies in the national literature reported that ESBL-producing *Klebsiella* spp. and *E. coli* strains bear resistance to quinolones at a rate of 30-48% (40). In our study, non-ESBL producing strains showed a susceptibility rate of 81.4%-85.5% to quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin,

ofloxacin, and moxifloxacin). In contrast, we observed susceptibility significantly decreased in ESBL-producing strains. In addition, we determined that the values of MIC inhibiting 90% of all strains included in the study, independent of ESBL production, for quinolones were at the resistance limits. We think that it stems from the high quinolone resistance that develops because of improper use of quinolone group antibiotics in many infectious diseases, especially urinary system infections.

Kınıklı et al. (41) and Savcı et al. (42) also addressed antibiotic resistance in their studies, and these studies generally concludes that antibiotic resistance is an increasingly important problem.

Since most studies with ESBL-producing bacteria focus on the epidemiology, detection methods, and molecular characteristics of ESBL in daily laboratory practices, there are rather limited in vitro and in vivo data on antibiotics to be preferred in the treatment of infections with these bacteria. Although these data are very limited and include local data (e.g., a single hospital), it is essential to carry out similar studies to determine the antibiotic susceptibility profiles of ESBL strains in cities and countries. It should be noted that the results of a small number of centers are presented as the data of our country in the international studies, which hinders accessing accurate and useful data.

CONCLUSION

In our study, we determined that resistance to all studied quinolone and aminoglycoside antibiotics, except for amikacin, significantly increased in ESBL-producing *Klebsiella* spp. and *E. coli* strains. This situation will further limit our treatment options in the future if relevant precautions are not taken. We think that the outbreaks caused by these ESBL-producing strains will decrease thanks to the rational use of antibiotics and the implementation of barrier measures.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: We obtained the relevant approval for our study from Başkent University, Non-Invasive Health Research Ethics Committee (Date: 11.05.2005, Decision No: 2004/AP-577).

Informed Consent: Any written consent was not required, as laboratory data without biological materials were used in this study.

Referee Evaluation Process: External double-blind review.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that there is no interest-based relationship in this study.

Financial Disclosure: The authors declare that this study did not receive any financial support.

Author Contributions: All the authors declare that they participated in the design, execution, and analysis of the study and approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33: e00047-19
2. Bonomo RA. β -Lactamases: A focus on current challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7: a025239.
3. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01076-18.
4. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, et al. β -lactamases and β -lactamase inhibitors in the 21st century. *J Mol Biol* 2019; 431: 3472–500.
5. Bauvois C, Wouters J. Crystal structures of class C β -lactamases: Mechanistic implications and perspectives in drug design. In *enzyme-mediated resistance to antibiotics: Mechanisms, dissemination, and prospects for inhibition* (ed. Bonomo RA, Tolmashy ME), ASM, Washington DC, 2007, pp:145–161.
6. Institute/NCCLS CaLS. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth Informational Supplement. CLSI/NCCLS document. Clinical and Laboratory Standarts Institute, Wayne, Pennsylvania, 2005, pp:19087-1898.
7. Bush K. Bench-to-bedside review: The role of β -lactamases in antibiotic-resistant Gram negative infections. *Crit Care* 2010; 14: 224.
8. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969–76.
9. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47: 273-95.
10. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657–86.
11. Abdelaziz MO, Bonura C, Aleo A, et al. OXA-163-producing *Klebsiella pneumoniae* in Cairo, Egypt, in 2009 and 2010. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2489-91.
12. Lu S, Soeung V, Nguyen HAT, et al. Development and evaluation of a novel protein-based assay for specific detection of KPC β -lactamases from *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere* 2020; 5: e00918-19.
13. Juan C, Torrens G, Barceló IM, et al. Interplay between peptidoglycan biology and virulence in gram-negative pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev* 2018; 82: e00033-18.
14. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJ, et al. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European *Enterobacteria ceae* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 585-91.
15. Gülay Z. Gram-negatif çomaklarda antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 2005; 19: 66-77.
16. Jones RN, Pfaller MA; MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 708-12.
17. Jiang W, Yang W, Zhao X, et al. *Klebsiella pneumoniae* presents antimicrobial drug resistance for β -lactam through the ESBL/PBP signaling pathway. *Exp Ther Med* 2020; 19: 2449–56.
18. Fouhy F, Motherway MO, Fitzgerald GF, et al. In silico assigned resistance genes confer bifidobacterium with partial resistance to aminoglycosides but Not to B-Lactams. *PLoS One* 2013; 8: e82653.
19. Mumcuoğlu İG, Baydur T. *Escherichiae*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem Derg* 2004; 18: 9.

20. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-12.
21. Wong-Beringer A. Therapeutic challenges associated with extended-spectrum, beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 583-92.
22. Heng ST, Chen SL, Wong JGX, et al. No association between resistance mutations, empiric antibiotic, and mortality in ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Sci Rep* 2018; 8: 12785.
23. RamphalR, Amnbrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 164-72.
24. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, et al. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1288-94.
25. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest* 2001; 119: 426-30.
26. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-3.
27. Essack SY. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase-producers. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 190: 181-4.
28. Winokur RC, Caselles JM, and Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 94-103.
29. Ambrose RR. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42.
30. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in Gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. *J Chemother* 2002; 14: 140-6.
31. Yu Y, Zhou W, Chen Y, et al. Epidemiological and antibiotic resistant study on extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Zhejiang Province. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1479-82.
32. Şahin İK, Öksüz D, Okay Ş, et al. Klinik örneklerden izole edilen Gram-negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17: 45-8.
33. Özbilge HY, İnanç F. Gram-negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem Derg* 2003; 17: 13-5.
34. Zer YB, Orhan A, Çeliksöz G, Korkmaz C, et al. Hastanede yatan hastalarda izole edilen gram negative çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılığın araştırılması. *Anadolu Tıp Derg* 2002; 4: 71-5.
35. Jones RN, Pfaller MA. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 708-12.
36. Domenech-Sanchez A, Pascual A, Suarez AI, et al. Activity of nine antimicrobial agents against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases and deficient or not in porins. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 858-9.
37. Sekowska A JG, Keyszejko C, Wojda M, et al. Resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains producing and not producing ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) type enzymes to selected non-beta-lactam antibiotics. *Med Sci Monit* 2002; 8: 100-4.
38. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 183-9.
39. Kizirgil A, Demirdag K, Ozden M, et al. In vitro activity of three different antimicrobial agents against ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* blood isolates. *Microbiol Res* 2005; 160: 135-40.
40. Rice LB. Evolution and clinical importance of extended spectrum beta lactamases. *Chest* 2001; 119: 391-6.
41. Kınıklı S, Cesur S, Yücel M, Ataman Hatipoğlu Ç, Dinç B. Determination of polymyxin B, minocycline, colistin and phosphomycin susceptibilities in *Acinetobacter baumannii* strains showing carbapenem resistant multidrug resistance phenotype. *J Health Sci Med* 2019; 2: 49-53.
42. Savcı Ü, Şahin M, Toprak S, Sungur M. Antimicrobial resistance pattern of *Streptococcus agalactiae* strains: five years evaluation of single center. *J Health Sci Med* 2018; 1: 25-8.

COVID-19 ve palyatif bakım

COVID-19 and palliative care

 Nida Aydın

Yakın Doğu Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Lefkoşa, KKTC

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Aydın N. COVID-19 ve palyatif bakım. J Med Palliat Care 2021; 2(2): 54-57.

ÖZ

Pozitif vaka ve ölüm oranlarının arttığı COVID-19 pandemisinde, tıbbi tedaviye duyulan ihtiyacın, sağlık sistemi ve özellikle de yoğun bakım ünitesi kapasitesini aşması beklenmektedir. Sağlık çalışanları, hayatta kalma şansı daha yüksek olan hastalar için yoğun bakım ünitesi bakımına ve ventilatör desteğine öncelik verme konusunda zor etik kararlarla karşı karşıyadır. Palyatif bakımın COVID-19 pandemi planlamasına entegrasyonu, sağlık hizmeti sağlayıcılarını öngörülemez durumlara hazırlanmak ve gereken kaynaklarla donatmak için önemlidir. Pandemi sırasında palyatif bakımın rolünü inceleyen araştırmalar, hastane ortamında yeni palyatif bakım modelleri geliştirmek için stratejilere odaklanmıştır. Sınırlı kaynaklar ile bakım, yararlı olmayan tedavinin durdurulması, semptom kontrolü ve palyatif müdahaleler, palyatif bakım sunum yöntemleri, ölüm ve yas desteği gibi konularda ihtiyaçlar doğrultusunda kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, palyatif bakım, yoğun bakım

ABSTRACT

In the COVID-19 pandemic, where positive case and mortality rates have increased, the need for medical treatment is expected to exceed the capacity of the health system and especially the intensive care unit. Healthcare professionals are faced with difficult ethical decisions to prioritize intensive care unit care and ventilator support for patients with a higher chance of survival. The integration of palliative care into COVID-19 pandemic planning is crucial to preparing and equipping healthcare providers for unforeseen situations. Research examining the role of palliative care during the pandemic has focused on strategies for developing new palliative care models in the hospital setting. Guidelines are needed in line with the needs in subjects such as care with limited resources, withholding non-beneficial treatment, symptom control and palliative interventions, palliative care delivery methods, death and bereavement support.

Keywords: COVID-19, palliative care, critical care

GİRİŞ

Yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı COVID-19 enfeksiyonu, Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019 sonlarında ortaya çıkmıştır. Yüksek bulaşma özelliği gösteren virüs kısa sürede dünyaya hızlı bir şekilde yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (1,2). Her gün pozitif vaka ve ölüm oranlarının arttığı COVID-19 pandemisinde 14 Şubat 2021 tarihi itibarıyla dünyada; 108.006.680 vaka görülmüş ve 2.378.115 ölüm gerçekleşmiştir (3,4). COVID-19 tanısı alan hastaların çoğu asemptomatiktir ya da hafif semptomlara sahiptir. Bununla birlikte hastaların %5'inin hastanede tedavi alması gerekirken, %1-2'sinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışına ve ventilatör desteğine ihtiyaçları vardır (5). Yaşlılarda,

kronik hastalığı bulunanlarda ve malignitesi olan hastalarda ölüm oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (6). Dünyada artan COVID-19'lu hasta sayısının ve buna bağlı tıbbi tedaviye duyulan ihtiyacın, sağlık sisteminin, özellikle de YBÜ yataklarının ve ventilatörlerin kapasitesini aşması beklenmektedir. Sağlık çalışanları, hayatta kalma şansı daha yüksek olan hastalar için YBÜ bakımına ve ventilatör desteğine öncelik verme konusunda zor etik kararlarla karşı karşıyadır (7). Ayrıca tedavisi YBÜ'lerde devam eden ve palyatif bakım ekiplerince yaşam sonu bakımı alan hastalar, COVID-19 pandeminden sonra sağlık hizmetlerinin ve sınırlı kaynakların paylaşılması ve bakım ortamlarında bulaş riskiyle karşılaşmışlardır (8).

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Nida Aydın, Yakın Doğu Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, 99138 Lefkoşa, KKTC

E-mail / E-posta: nida.aydin@neu.edu.tr

Received / Geliş: 14.02.2021 **Accepted / Kabul:** 04.03.2021



Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) palyatif bakımı; “Yaşamı tehdit eden hastalığa bağlı ortaya çıkan problemlerle karşılaşan yetişkin ve pediatrik hastalarda ve ailelerinde; ağrının ve diğer problemlerin giderilmesi, erken tanılama ve kusursuz bir değerlendirme ile fiziksel, psikososyal ve spiritüel gereksinimlerin karşılanması, acı çekmenin önlenmesi ve hafifletilmesine yönelik uygulamaların yer aldığı ve yaşam kalitesini geliştirmenin amaçlandığı bir yaklaşımdır” şeklinde tanımlamaktadır (9). Palyatif bakım yalnızca hastanın değil hasta yakınlarının da ihtiyacına göre, her iki grubun da hayat kalitesini artırmak üzerine şekillenmektedir. Palyatif bakım doktorların, hemşirelerin, hasta bakım personellerinin, sosyal hizmet uzmanlarının ve hastane yönetiminin multidisipliner bir çerçevede, koordineli bir şekilde çalışmasını gerektirmektedir (10).

Palyatif bakımın COVID-19 pandemi planlamasına entegrasyonu, sağlık hizmeti sağlayıcılarını öngörülemez durumlara hazırlanmak ve gereken kaynaklarla donatmak için çok önemlidir. (7,8). Pandemi sırasında palyatif bakımın rolünü inceleyen araştırmalar, hastane ortamında yeni palyatif bakım modelleri geliştirmek için stratejilere odaklanmıştır (7,11).

Sınırlı Kaynaklar ile Bakım

Yoğun bakımlarda bulunan mevcut ventilatör ve kaynaklar dikkate alındığında, sağlık sisteminin solunum yetmezliği yaşayan herkes için yeterli desteği sağlayamayacağı öngörülmektedir. Tedavi sağlayıcıların, müdahalelerden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastalar için YBÜ bakımı ve ventilatör desteği önceliği konusunda karar verme zorunda kalacağı düşünülmektedir (7). Ölüm oranlarının yaş ve etkilenen organ sayısı ile arttığı açık olsa da, karar vermede yardımcı olabilecek sınırlı bilimsel veri bulunmaktadır. Bu durum hasta otonomisine, küratif tedaviye ve yaşamı uzatmak için teknolojik gelişmelere vurgu yapan sağlık sisteminde kararların alınmasında büyük bir belirsizliğe yol açacaktır. COVID-19 tarafından empoze edilen ikilem, sağlık çalışanlarının bakımın önceliklendirilmesini ele alma biçiminde bir paradigma değişikliği yaratacaktır. YBÜ ihtiyacı olan ve tedavisi YBÜ’de devam edecek olan hastaları belirleme kararını desteklemek için yerel olarak uygulanabilir kılavuzlara ihtiyaç vardır. Birçok Avrupa toplumu, sağlık hizmeti sağlayıcılarına tedaviyi sınırlandırma kararları vermede yardımcı olmak için kriterler yayınlamıştır (7,8). Bu kriterler olanakların en fazla sayıda kişiye ulaşmasına imkan sağlayan faydacılık etik ilkesine dayanmaktadır. Sağlık hizmetleri sistemleri, etik ilkeleri kullanarak kendi yerel yönergelerini geliştirmeli ve bilimsel araştırmalar ışığında güncel tutmalıdırlar (7,12).

Yararlı Olmayan Tedavinin Durdurulması

Wuhan ve Washington Eyaleti raporlarına göre entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren COVID-19 hastalarında %86’ya varan ölüm oranları yaşandığını görülmektedir (13,14). Yüksek ölüm oranları göz önüne alındığında, birçok yaşlı ve ilerlemiş kronik problemi olan hastanın entübasyon ve mekanik ventilasyonu yaşam sonu bakım ilkesiyle uyuşmamaktadır. İnvaziv müdahalelerin fayda sağlamaktan çok zarara ve rahatsızlığa neden olma ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda, zarar vermeme etik ilkesi uygulanabilir. Yaşam kalitesine yaşamın uzunluğundan daha çok önem veren hastalarda, yararlı olmayan tedavinin durdurulması kararında sağlık hizmeti sağlayıcılarına yardımcı olabilecek çerçevelerin oluşturulması ihtiyaçtır (7).

Semptom Kontrolü ve Palyatif Müdahaleler

Yaşam sonu bakımı alan hastaların yaşadığı dispne, ağrı ve deliryum gibi semptomların etkili bir şekilde kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu durum YBÜ tedavisine ihtiyaç duyan hasta sayısını azaltacağı gibi, palyatif bakımın amaçlarından olan yaşam kalitesini de artıracaktır. Yetersiz semptom kontrolü, dispne için non-invazif mekanik ventilasyon, ajite veya deliryumdaki hastalar için fiziksel sınırlayıcıların yerleştirilmesi gibi gereksinimler sağlık çalışanlarına hastalık bulaşma riskini artırabilecek müdahalelere neden olabilir. Semptom kontrolünün uygun şekilde yapılması hastaları rahatlamasına katkı sağlarken, sağlık ekip üyeleri ve hasta yakınlarının da tükenmişlik ve merhamet yorgunluğunu ortadan kaldıracaktır. Semptom kontrolü konusunda sağlık çalışanlarının eğitiminin gerekliliği vurgulanmaktadır (15).

COVID-19 hastalarında yoğun bakım yaklaşımı ve palyatif bakım yaklaşımı birkaç farklılık göstermektedir. YBÜ’de bakım alan COVID-19’lu bireylerin mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle hastaların bakımına her iki yaklaşımında entegre edilmesi önemlidir (7).

Palyatif bakım planlamasına dahil edilmesi gereken önemli bir diğer husus ise, her gün kayıplarla karşılaşan sağlık hizmeti sağlayıcılarına verilmesi gereken destektir. Bulaş ve ölüm oranlarının yüksek olduğu sağlık çalışanları meslek grubunun, meslektaşlarının tedavi ve bakımını yapmaları ve ölümlerine tanık olmaları, yaşadıkları sorunları ve tükenmişliklerini artırmaktadır (7,16).

Palyatif Bakım Sunum Yöntemleri

COVID-19 pandemisi, yaşam sonu bakıma ihtiyaç duyan hastalarda palyatif bakım hizmetleri kapasitesini aşabilecek şekilde artışa neden olmaktadır. Palyatif bakım programlarının, palyatif bakım ekip üyelerinin sağlığını korurken, bu artışla başa çıkabilecek şekilde hazırlanması gerekmektedir. Palyatif bakım sağlayıcılarının etkili

semptom kontrolü ve iletişim stratejileri konusunda birincil ekipleri eğitmede liderlik etmelerinin önemi vurgulanmaktadır. Pandeminin ortaya çıkardığı bir başka zorluk, bütüncül interdisipliner palyatif bakımın etkili bir şekilde sağlanmasını olumsuz etkileyebilecek izolasyon ve sosyal mesafe prosedürleridir (7). Özellikle sağlık hizmetlerinin kişisel koruyucu ekipman gibi sınırlı kaynakları korumaya çalıştığı ve bu nedenle hastanın odasına girebilecek personel sayısının sınırlandırılması bakımında olumsuz etkilere yol açmaktadır. Palyatif bakımın sağlanmasında, teletıp, teledanışmanlık kullanımına ilişkin kanıtlar ve öneriler sunulmaktadır. Teletıp; hastalar, aileler ve bakım sağlayıcılar arasında COVID-19 bulaşını azaltmaya çalışırken, hastalara tıbbi bakım sağlamak için kritik bir teknoloji olarak fayda sağlamaktadır (17). Ancak akut bakım ortamında etkili bir şekilde uygulamak için yeterli hazırlık ve teknik uzmanlığa ihtiyaç duyulması, bazı teknolojik zorluklar ve hastaların teknoloji okuryazarlığının değişiklik göstermesi göz ardı edilmemelidir. Palyatif bakım ekiplerinin hastalara ve ailelere hizmet sunmak için en uygun platformu belirleme, uygulama ve eğitim konusunda proaktif olmaları gerekecektir (7,17).

Ölüm ve Yas Desteği

COVID-19'dan hasta ya da hasta yakını olarak etkilenen bireylerde ölüm ve yas sürecinde çeşitli sorunlar ortaya çıkabilir. Yoğun bakım sürecinde hasta ziyaretlerinin tamamen yasak olması nedeniyle bu kritik dönemde sevdikleriyle birlikte olamayan hasta yakınları, belirsizlik ve endişe içinde yüksek risk altındadır. Yoğun bakım ortamında tek başına kalmak ve tek başına ölmek hastalar ve yakınları için zordur. Ölümden sonra enfeksiyonun yayılmasını önlemek için cenazenin özel bir şekilde ele alınması gerekecektir. Cenazenin görülememesi, dini ritüellerin ve geleneklerin yerine getirilememesi, cenazenin gömülmesi sırasında bulaşmayı önlemek için bazı uygulamaların pandemi öncesi rutinlerinin dışında sağlık açısından uygun şekilde yapılması gerekliliği hasta yakınları için kayıpların kabullenmelerinde güçlük yaşamalarına sebep olabilecektir. Tüm bu gereksinimler, kendilerinin de karantinaya alınma ihtimali olan hasta yakınları için yas sürecini daha da karmaşık hale getirecektir. Bu kişilerin izlemi ve erken dönem yas danışmanlığı verilmesi koruyucu olabilir. Yas danışmanlığı sunmaya yönelik müdahaleler, çevrimiçi ve sanal gerçekliğe dayalı yöntemleri içermelidir. Bu sosyal izolasyon zamanlarında, sanal destek grupları kederli aile üyelerine deneyimlerini paylaşma ve umut bulma konusunda yardımcı olabilir. (7,18,19).

SONUÇ

COVID-19 pandemisinin sağlık hizmetleri sisteminin kapasitesini aşması ile pandemi planlamasında palyatif bakımın entegrasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının palyatif bakım ilkeleri ve

kaynaklar doğrultusunda hastalara nasıl triyaj yapılacağı konusunda eğitimi ile güncel ve yerel kılavuzlara gereksinim vardır. Palyatif bakım sağlanması için teknolojik yöntemler, teletıp, tele-danışmanlık ve çevrimiçi yas destek grupları gibi alternatif yöntemler kullanılabilir. Pandemi sırasında palyatif bakımın kanıta dayalı uygulamalar ile yapılabilmesi için COVID-19'a ilişkin verilerin, araştırma sonuçlarının belgelemesi gerekmektedir. Ayrıca, sağlık hizmeti sağlayıcıları için yenilikçi bakım eğitimlerine ihtiyaç vardır.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35: 1545-9.
2. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 1902-194.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/>, Erişim Tarihi:14.02.2021.
4. World Health Organization (WHO), Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. Geneva: 2018, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274559>, Erişim Tarihi: 30.01.2021
5. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the diamond Princess cruise SHIP, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020; 25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
6. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934-43.
7. Fadul N, Elsayem AF, Bruera E. Integration of palliative care into COVID-19 pandemic planning. *BMJ Support Palliat Care*. doi:10.1136/bmjspcare-2020-002364
8. Borasio GD, Gamondi C, Obrist M, Jox R. COVID-19: decision making and palliative care. *Swiss Med Wkly* 2020; 150: w20233. doi:10.4414/smw.2020.20233
9. WHO definition of palliative care, <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>, Erişim tarihi: 12.01.2021
10. Özçelik S. Palyatif bakıma bakış ve hemşireliğin rolü. *J Med Palliat Care* 2020; 1: 76-82.

11. Sheehan J, Ho KS, Poon J, Sarosky K, Fung JY. Palliative care in critically ill COVID-19 patients: the early New York City experience. *BMJ Support Palliat Care* 2020. doi:10.1136/bmjspcare-2020-002677
12. Maves RC, Downar J, Dichter JR, et al. Triage of scarce critical care resources in COVID-19 an implementation guide for regional allocation: an expert panel report of the task force for mass critical care and the American College of chest physicians. *Chest* 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.03.063.
13. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81.
14. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle Region - Case series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2012–22.
15. Hendin A, La Rivière CG, Williscroft DM, O'Connor E, Hugles J, Fischer LM. End-of-life care in the emergency department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection (such as COVID-19). *CJEM* 2020:1–4.
16. Arpacıoğlu S, Baltalı Z, Ünübol, B. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında tükenmişlik, Covid korkusu, depresyon, mesleki doyum düzeyleri ve ilişkili faktörler. *Cukurova Med J* 2021; 46: 88-100.
17. Calton B, Abedini N, Fratkin M . Telemedicine in the time of coronavirus. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60: 12-4.
18. Çelik F, Gündüz N. COVID-19 pandemisinde Yas. *Klinik Psikiyatri Derg* 2020; 23: 99-102.
19. Savaş E. COVID-19 sürecinde yas. *Türkiye Sosyal Hizmet Araştırmaları Derg* 2020; 4: 82-9.

Polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı konulan ve komplikasyonla seyreden bir pnömokok menenjitisi olgusu

A case of pneumococcal meningitis with complication diagnosed with polymerase chain reaction

 Gülşah Gelişigüzel,  Salih Cesur,  Kader Arslan,  Şerife Altun Demircan,  Ülkü Öztoprak Siyah,  Sami Kınıklı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Gelişigüzel G, Cesur S, Arslan K, Altun Demircan Ş, Öztoprak Siyah Ü, Kınıklı S. Polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı konulan ve komplikasyonla seyreden bir pnömokok menenjitisi olgusu. J Med Palliat Care 2021; 2(2): 58-61.

ÖZ

Bakteriyel menenjitlerin erken tanısı ve tedavisinde kültür sonuçları en erken 24-48 saatte çıktığından ötürü, klinik bulgularla birlikte beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda hücre sayımı, BOS'un biyokimyasal özellikleri ve BOS'un Gram boyama ile incelenmesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle menenjitlerin enfeksiyon acili olması nedeniyle kültür için BOS ve kan örneği alınmadan ampirik tedavinin erken başlandığı veya hastaların önceden antibiyotik tedavisi aldığı durumlarda kültürde etkenin saptanma olasılığı azalır veya ortadan kalkar. Bu gibi durumlarda BOS'un Gram boyaması, BOS'da bakteri antijenlerinin araştırılması yanı sıra son yıllarda polieraz zincir reaksiyonu ile de bakteri DNA'sı araştırılarak da tanıya gidilebilmektedir. Burada, menenjit ön tanısıyla BOS örneği alınmadan seftriakson tedavisi başlanan bu nedenle kültürde etkenin saptanmadığı, ancak; multipleks PZR yöntemiyle BOS'da *Streptococcus pneumoniae* pozitif saptanan 46 yaşında bir kadın hasta sunularak literatür gözden geçirildi. Olguda uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen, pnömokok menenjitisi komplikasyonu olarak superior sagittal sinüs ve bilateral transverslerde yaygın serebral trombus gelişti.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, bakteriyel etkenler, *Streptococcus pneumoniae*, multipleks-PZR

ABSTRACT

Culture results that allow diagnosis and treatment of bacterial meningitis are at the earliest 24-48 hours. Therefore, cell count in cerebrospinal fluid (CSF), biochemical properties of CSF and examination of CSF by Gram staining are of great importance for early diagnosis together with clinical findings. Since the meningitis is an emergency in terms of infection, especially in cases where the empirical treatment is started early without CSF and blood sample collection, or if patients have already received antibiotic treatment, the probability of detection of the agent in culture is reduced or disappeared. In such cases, diagnosis can be made by gram staining of CSF, investigation of bacterial antigens in CSF, and investigation of bacterial DNA by polymerase chain reaction. In this study, a 46-year-old female patient was presented and the literature was reviewed. In the case, ceftriaxone treatment was started without a CSF sample due to a preliminary diagnosis of meningitis. Therefore, no agent was detected in culture, but *Streptococcus pneumoniae* was found to be positive in CSF by multiplex PCR. Although appropriate antimicrobial treatment, the superior sagittal sinus and diffuse cerebral thrombus in bilateral transverses developed as a complication of pneumococcal meningitis.

Keywords: Meningitis, bacterial agents, *Streptococcus pneumoniae*, multiplex-PCR

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları; menenjit, ensefalit, meningoensefalit, beyin apsesi, subdural ampiyem, epidural apse vb. farklı klinik tabloları içerir. Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu meninkslerin inflamasyonu olup, subaraknoid mesafede

gelişen pia-araknoidittir. Menenjitler enfeksiyon acilleri içerisinde yer alır. Menenjitlerde tanı ve tedavide gecikme ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilir, bu nedenle menenjitlerin erken tanı ve tedavisi gerekir. Akut pürülan menenjitler genellikle bakteriyel, akut

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Turkey

E-mail / E-posta: scesur89@yahoo.com

Received / Geliş: 09.11.2020 **Accepted / Kabul:** 02.01.2021



aseptik menenjitler ise genellikle viral etkenlere bağlı olarak gelişir. Menenjitlerin etiyolojik dağılımı, yaş, coğrafi farklılıklar, altta yatan hastalıklara bağlı olarak farklılıklar gösterir. Akut bakteriyel menenjit olgularının %80-85 kadarından *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) ve *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) sorumlu olmasına karşın, belirli yaş gruplarında ve bazı altta yatan hastalık durumlarında (örneğin kafa kaidesi kırığı olanlarda pnömokok menenjitinin sık görülmesi, gebe ve immünsüpresif hastalarda *Listeria monocytogenes* menenjitinin sık görülmesi gibi) görülme sıklıkları değişebilir (1,2). Çoğu kez etiyoloji saptanamayan aseptik menenjit olgularının büyük kısmından (%80-95) polio dışı enterovirusların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Günümüzde bakteriyel ve viral (aseptik) menenjitlerin tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yaygın olarak kullanılmaktadır (1,3,4). Bu yazıda, daha önce tek doz tedavi başlanması nedeniyle BOS kültüründe üreme olmayan, ancak; BOS'da real time yöntemiyle *S. pneumoniae* menenjit tanısı konulan ve komplikasyon olarak venöz trombüs gelişen bir olgu sunuldu.

OLGU

Kırk altı yaşında kadın hasta bir gün önce başlayan baş ağrısı, kusma ve sonrasında ortaya çıkan bilinç bulanıklığı şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Anamnezinden bir haftadır devam eden gribal semptomları, ateş, öksürük ve balgam çıkarma yakınmalarının olduğu öğrenildi. Acil servisteki fizik muaynesinde; ateş: 36,7°C, TA: 120/70 nabız: 92/dk, O₂ saturasyonu: %96 olarak belirlendi. Genel durumu orta, bilinci konfüze, oryantasyon ve kooperasyonu yoktu. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları negatif olarak saptandı, diğer sistem muayeneleri de normaldi.

Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı: 21.000/mm³, periferik yaymada %92 parçalı, %2,6 lenfosit vardı. Sedimentasyon hızı 8 mm/saat, CRP:19,4 mg/L (normali: 0-5 mg/L), diğer biyokimyasal değerleri normaldi. Hastaya acil serviste menenjit ön tanısıyla 2x2 gr seftriakson intravenöz (I.V) tedavisi başlanmıştı. Hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde bos basıncı artmış, hücre sayısı: 6400/mm³ (%80 polimorfonükleer lökosit) yeni eritrosit 1120/mm³, BOS glukozu: 76 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 110 mg/dL) protein 2770 mg/L, klor 112 mmol/L idi. Gram boyamada mikroorganizma görülmedi. Hasta menenjit tanısına enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Seftriakson 2x2 gr IV tedavisine asiklovir 3x750 mg IV eklendi. BOS ve kan kültürlerinde üreme olmadı. BOS multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonucu *S. pneumoniae* olarak rapor edildi, bunun üzerine asiklovir tedavisi kesildi, seftriakson tedavisine devam edildi. Tedaviden yaklaşık 48 saat sonra bilinci açıldı genel durumu düzeldi.

Tedavisinin 3. gününde sağ kol ve bacağına güçsüzlük his kaybı meydana geldi. Hastanın beyin bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde patoloji saptanmadı, Nöroloji tarafından hastaya 300 mg asetilsalisilik asit başlandı, difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmesi önerildi. Difüzyon MRG'de 'pakimeningeal ve leptomeningeal menenjit lehine yaygın kontrastlanmalara ek olarak superior sagittal sinüste ve transvers sinüslerde olmak üzere dural venöz trombozis' rapor edildi. Nöroloji tarafından yeniden değerlendirilen hastaya trombüs tedavisi için enoksaparin sodyum subkutan yolla 2x0,6 mL başlandı, aspirin tedavisi kesildi. Çekilen MR venografide 'superior sagittal sinüs ve bilateral transverslerde yaygın serebral trombüs' izlendi. Takiplerinde hastanın sağ bacağına güçsüzlüğü geriledi. Sağ elinde minimal güçsüzlük devam etmekteydi, ateşi olmadı. Antibiyoterapisi 14 güne tamamlandı. Hasta trombüs tedavisi açısından nöroloji servisine devredildi.

TARTIŞMA

Bakteriyel menenjitlerde hızlı tanı ve erken tedavi başlanması klinik sonuçlarda olumlu etkiye, mortalite ve morbiditede azalmaya neden olur. Son yıllarda bakteriyel menenjitlerin erken tanısında moleküler yöntemler de yaygın olarak kullanılmaktadır (4,7). Sunduğumuz olguda, BOS kültürü alınmadan önce menenjite yönelik olarak seftriakson tedavisi başlanması nedeniyle kültürde üreme olmadı. BOS'un Gram boyamasında etken saptanmadı. BOS'da multipleks PZR sonucunda *S. pneumoniae* pozitif olarak rapor edilmesi üzerine seftriakson tedavisi 14 gün süreyle uygulandı. Albuquerque ve ark. (4) bakteriyel menenjit (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* ve herhangi bir bakteriyel etken) etkenlerine yönelik geliştirdikleri multipleks PZR kiti ile yaptıkları çalışmada, 447 BOS örneğinin 40'ında (27'si kültür pozitif, 13'ü kültür negatif) multipleks PZR testini pozitif saptamışlardır. Yazarlar, özellikle antibiyotik tedavisi alan hastalarda bile testin bakteriyel menenjit etkenini hızlı ve doğru olarak saptadığını, klinik tanı ve epidemiyolojik önlemleri iyileştirdiğini bildirmişlerdir (4). PZR gibi moleküler yöntemlerin bakteriyel menenjite yönelik erken antibiyotik tedavi başlanan, tedavi öncesi kültür için örnek alınmadığından tedavi başladıktan sonra alınan kültürde üreme saptanmayan olgularda pozitif sonuç vermesi avantajıdır (5). PZR yönteminin kültürden daha önce sonuçlanması da bir diğer avantajıdır (6).

Seth ve ark. (7) 125 BOS örneğinde multipleks PZR yöntemiyle Gram boyama, kültür ve lateks aglütinasyon testinin duyarlılık ve özgüllüklerini araştırmışlardır. Çalışmada toplam 39 olguda (%31,2) klinik ve BOS'nın biyokimyasal analizine dayanarak akut bakteriyel menenjit tanısı konmuştur. Test edilen üç

mikroorganizma (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip B ve *N. meningitidis*) için sadece 10 olguda (10/39) pozitiflik saptanmıştır. Multipleks PZR yöntemi *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip B'nin her bir ilave izolatını daha tespit edebilmiştir. Altın standart olarak multiplex PZR ile karşılaştırıldığında, kültür ve lateks aglütinasyon testleri aynı duyarlılığa (%80) ve özgüllüğe (%100) sahipken, Gram boyamanın düşük duyarlılık (%40), yüksek özgüllüğe (%95) sahip olduğu saptanmıştır. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip B için tespit oranları multipleks PZR'de daha yüksek belirlenmiştir. Sonuç olarak, multipleks PZR yönteminin kültür veya antijen testinden daha duyarlı olduğu ve patojenin doğru ve hızlı tanımlanmasını önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir.

Pediyatrik bakteriyel menenjit olgularında yapılan bir çalışmada toplam 2025 BOS örneğinde PZR yöntemiyle *S. pneumoniae* DNA'sı saptanmasının kültür yöntemiyle karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmada, PZR yöntemiyle *S. pneumoniae* DNA'sı saptanmasının kültür ile karşılaştırılmasında; PZR yönteminin %100 duyarlılığa ve %98 özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir. Yirmi sekiz kültür negatif/PZR pozitif olgunun 25 (%89)'i olası menenjit olarak değerlendirilirken, sadece 3 (%11)'ünde yanlış pozitif sonuçtan şüphelenilmiştir. Sonuç olarak, *S. pneumoniae* için BOS örneklerde PZR testinin kültürle karşılaştırıldığında; daha yüksek oranda duyarlılık ve spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır. Özellikle PZR testinin antimikrobiyal tedavi öncesinde BOS örnekleme yapılmayan, kültür negatif olguları tespit etmekte yararlı olduğu bildirilmiştir (8). Sunduğumuz olguda da ampirik tedavi öncesinde BOS örneği alınmaması, BOS kültürünün tedavi başladıktan sonra alınması nedeniyle kültürde üreme olmazken, BOS'da multipleks PZR yöntemi ile *S. pneumoniae* tespit edildi. Başka bir çalışmada, klinik ve BOS bulguları ile menenjit tanısı konan ancak kültür negatif saptanan 40 BOS örneğinde real time PZR yöntemiyle 36 örnekte (%90) *S. pneumoniae* saptanırken, *H. influenzae* veya *N. meningitidis* saptanmamıştır. Dört (%10) örnek real-time PZR yöntemiyle negatif olarak belirlenmiştir (9).

Olgumuzda tedaviye rağmen *S. pneumoniae* menenjit komplikasyonu olarak venöz trombus gelişti. Pnömokok menenjitlerinde bildirilen başlıca komplikasyonlar; beyin ödemi, hidrosefali, arteriyel ve venöz serebrovasküler komplikasyonlar, intrakraniyal kanama, beyinde infarktüs, myelit, işitme kaybıdır (10,11).

Kastenbauer ve ark. (10) 87 erişkin pnömokok menenjit olgusunun incelendiği bir çalışmada; menenjit ile ilişkili intrakraniyal komplikasyonlar %74,7, sistemik komplikasyonlar %37,9 olarak saptanmıştır. Çalışmada diffüz beyin ödemi %28,7, hidrosefali %16, arteriyel serebrovasküler komplikasyonlar %21,8 ve venöz serebrovasküler komplikasyon %9,2 olarak belirlenmiştir.

Ayrıca, olguların %9,2'sinde spontan intrakraniyal kanama gelişmiş; olguların %2,3'ünde miyelit, %19,5'inde işitme kaybı saptanmıştır. Hastane içi ölüm oranı %24,1 olarak saptanmıştır. Kötü sonuçla ilişkili faktörler; Glasgow skorunun ≤ 4 olması, başvuruadaki fokal nörolojik defisitler, düşük BOS lökosit sayısı, pnömöni, bakteriyemi ve menenjit ile ilişkili kafa içi ve sistemik komplikasyonlar olarak belirlenmiştir. Düşük BOS lökosit sayısı ayrıca menenjit ile ilişkili kafa içi komplikasyonların gelişimi ile ilişkili saptanmıştır. Sunduğumuz olgusa BOS lökosit sayısı ($6400/\text{mm}^3$) düşük değildi.

Altmış yaş ve üzeri pnömokok menenjitli olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır. Ölüm nedenleri; yaşlı hastalarda sistemik komplikasyonlar, genç hastalarda ise serebral komplikasyonlara bağlı olarak gelişmiştir.

Pnömokokal menenjitli çocuk hastaların incelendiği bir çalışmada; pnömokokal menenjit hastalarının 316'sında mortalite oranı %9,5 iken, olguların %23,1'i komplikasyon (apse, koma, hemodinamik yetmezlik, serebral tromboflebit veya sağırılık) bildirilmiştir. Toplamda 108 (%34) çocuk hastada risk faktörleri saptanmış, bu risk faktörleri; 70 (%22,8) olguda beyin omurilik sıvısı kaçağı veya fistül şeklinde anatomik bozukluk, 55 (%17,9) olguda ise primer veya edinsel yetmezlik olarak belirlenmiştir (12).

Pnömokok menenjitinden ölen 16 hastanın beyin dokusunun incelendiği bir çalışmada, hastaların %38'inde fokal nörolojik defisit saptanmıştır. Otopside 9 (%56) serebral infarktüsli hastada serebral infarktüsü olmayan hastalara göre arteriyel tromboz oranı daha fazla oranda saptanmıştır (13).

Kortikal ven trombozu gelişen hastaların incelendiği bir çalışmada, kortikal ven trombozu sıklığı menenjitli hastalarda 790 olgunun %1'inde bildirilmiştir (14).

Sunduğumuz olguda tanının BOS'da PZR pozitifliği ile konması ve tedavide gecikme olmamasına rağmen venöz trombus komplikasyonu gelişmesi yönüyle de ilginçtir.

SONUÇ

Sunduğumuz olguda olduğu gibi BOS kültürü alınmadan ampirik olarak bakteriyel menenjit tedavisi başlanan hastalarda moleküler tanı yöntemleri ile bakteriyel menenjit etkenleri araştırılmalı ve hastalar menenjit komplikasyonları açısından yakından izlenmelidir.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar) dan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, et al. Menenjit etkenlerinin real-time PCR yöntemiyle araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2017; 47: 131-7.
2. Parlak M. Akut bakteriyel menenjitler. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar Sempozyum Dizisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yayınları 2008; 61: 151-64.
3. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, et al. Etiologies and management of aseptic meningitis in patients admitted to an internal medicine department. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2372
4. Albuquerque RC, Moreno ACR, Dos Santos SR, Ragazzi SLB, Martinez MB. Multiplex-PCR for diagnosis of bacterial meningitis. Braz J Microbiol 2019; 50: 435-43.
5. Jing-Zi P, Zheng-Xin H, Wei-Jun C, Yong-Qiang J. Detection of bacterial meningitis pathogens by PCR-Mass spectrometry in cerebrospinal fluid. Clin Lab 2018; 64: 1013-9.
6. Nour M, Alaidarous A. Clinical usefulness and accuracy of polymerase chain reaction in the detection of bacterial meningitis agents in pediatric cerebrospinal fluid. Curr Res Transl Med 2018; 66: 15-8.
7. Seth R, Murthy PSR, Sistla S, Subramanian M, Tamilarasu K. Rapid and accurate diagnosis of acute pyogenic meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* Type b and *Neisseria meningitidis* Using A Multiplex PCR Assay. J Clin Diagn Res 2017; 11: FC01-4.
8. Alqayoudhi A, Nielsen M, O'Sullivan N, et al. Clinical utility of polymerase chain reaction testing for *Streptococcus pneumoniae* in pediatric cerebrospinal fluid samples: a diagnostic accuracy study of more than 2000 samples from 2004 to 2015. Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 833-6.
9. Khater WS, Elabd SH. Identification of common bacterial pathogens causing meningitis in culture-negative cerebrospinal fluid samples using real-time polymerase chain reaction. Int J Microbiol 2016; 2016: 4197187.
10. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain 2003; 126: 1015-25.
11. Ilgar T, Özel Ö, Hatipoğlu ÇA, et al. Kafa kaidesi kırığına bağlı pnömokok menenjiti sekeli olarak gelişen serebral enfarktüs olgusu. Turk J Clin Lab 2017; 8: 217-20.
12. Hénaff F, Levy C, Cohen R, et al. Risk factors in children older than 5 years with Pneumococcal meningitis: data from a national network. Pediatr Infect Dis J 2017; 36: 457-61.
13. Vergouwen MD, Schut ES, Troost D, van de Beek D. Diffuse cerebral intravascular coagulation and cerebral infarction in pneumococcal meningitis. Neurocrit Care 2010; 13: 217-27.
14. DiNubile MJ, Boom WH, Southwick FS. Septic cortical thrombophlebitis. J Infect Dis 1990; 161: 1216-20.

Atipik granüler hücreli tümör: olgu sunumu

Atypical granular cell tumour: case report

✉ Mehmet Zengin¹, ✉ Zühal Gücin², ✉ Bilgin Aksoy³, ✉ Eren Acar⁴

¹Kırıkkale Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Kent Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Zengin M, Gücin Z, Aksoy B, Acar E. Nüks granüler hücreli tümör: olgu sunumu. J Med Palliat Care 2021; 2(2): 62-65.

ÖZ

Granüler hücreli tümör (GHT), nadir görülen mezankimal bir neoplazmdır. Çoğunlukla baş-boyun bölgesinde özellikle de dilde yerleşim göstermekte olup nadiren rekürrens gösterir. Bu çalışmada 6 ay içerisinde nüks gösteren bir GHT olgusu sunduk. 53 yaşında erkek hasta, sırtta yavaş büyüyen kitle GHT olarak rapor edildi, tümörde pleomorfizm, mitoz, nekroz ve atipi mevcut değildi. Olgunun 6 aylık takibinde lezyon nüks etti ve tekrar eksize edildi. Nüks lezyon eskisi ile aynı özellikleri göstermekte idi ancak daha düzensiz sınırlı ve etraf dokulara infiltratif görünümde idi, ayrıca yüksek Ki-67 oranına (%10) sahipti. Belirsiz davranışlı kabul edilen olgumuzun 3 yıllık takiplerinde lokal-uzak yayılım saptanmadı. GHT genellikle benign gidişli stromal bir tümör olmakla beraber öngörülemeyen agresiv davranma potansiyeli nedeniyle tüm olgular altında tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Granüler hücreli tümör, nüks, sırt

ABSTRACT

Granular cell tumour (GHT) is a rare mesenchymal neoplasm. It is mostly located in the head and neck region, especially in the tongue, and it rarely recurs. In this study, we present a case of GHT recurring within 6 months. A slow-growing mass on the back in a 53-year-old male patient was reported as GHT, the tumour did not have pleomorphism, mitosis, necrosis or atypia. During the 6-month follow-up of the case, the lesion recurred and was excised again. The recurrent lesion had the same features as before, but with a more irregular border and infiltrative appearance to surrounding tissue, and a high Ki-67 ratio (10%). No local-distant spread was detected in the 3-year follow-up of our case, which was considered to have uncertain behaviour. Although GHT is generally a benign stromal tumour, all cases should be followed up because of its unpredictable potential for aggressive behaviour.

Keywords: Granular cell tumour, recurrence, back

GİRİŞ

Granüler hücreli tümör (GHT), genellikle baş-boyun bölgesinde rastlanan nadir bir yumuşak doku tümördür. Genellikle küçük, sınırları belirsiz, tek veya multipl bir nodül şeklinde izlenmektedir (1). Lokalizasyon açısından dil ön plana çıkmakla beraber deri, solunum yolu, meme, gastrointestinal sistem gibi vücudun herhangi bir yerinde de görülebilir (1,2). GHT benign bir tümördür ve Schwann hücrelerinden kaynak aldığı düşünülmektedir (3). Histopatolojik olarak tümör eozinofilik-granüler sitoplazmalı poligonal hücrelerin birikiminden oluşur

ve genellikle düzensiz sınırlıdır (3,4). Mitoz, nekroz, nükleer atipi ve pleomorfizm içermezler (5). Bu lezyon sıklıkla yüzey epitelinde psödoepitelyomatöz hiperplazi ile birliktelik gösterir ve iyi gözlenmezse skuamöz hücreli karsinom olarak yanlış bir yoruma yol açabilir (6,7). Tedavisi tümörün tam eksizeyonudur. Bu çalışmada, dil dışında lokalize olan ve nüks eden bir GHT olgusu tanımlıyor ve ayırıcı tanı ve progresif davranış ipuçlarını tartışıyoruz.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mehmet Zengin, Kırıkkale Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

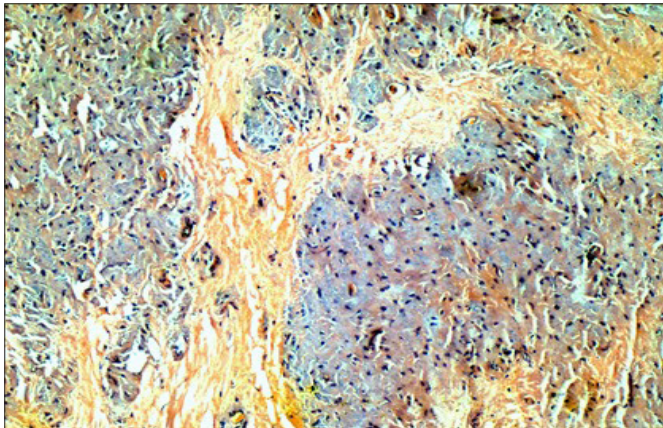
E-mail / E-posta: mz1379@hotmail.com

Received / Geliş: 26.10.2020 **Accepted / Kabul:** 09.02.2021

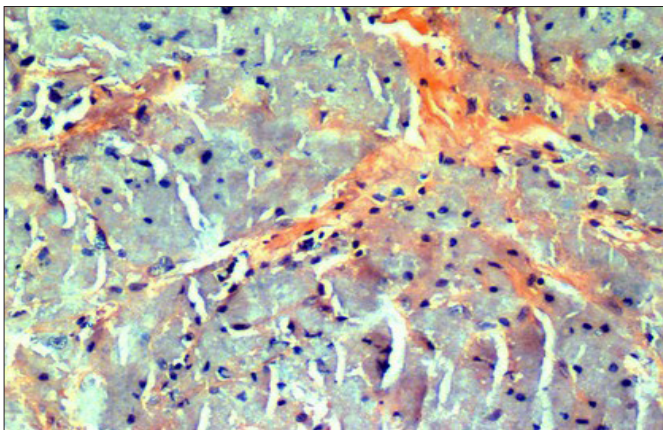


OLGU SUNUMU

Elli üç yaşında erkek hasta, ilk olarak sırtında 6 aydır yavaş büyüyen kitle şikayetiyle başvurdu. 1cm çapında nodüler şekilli bu kitle tanı amacıyla eksize edildi. Makroskopik olarak belirgin bir özellik göstermeyen lezyonun mikroskopik incelemesinde dermis yerleşimli, belirgin düzensiz sınırlı, yer yer ince fibröz septalarla ayrılmış şeritler oluşturduğu için infiltran görünümlü lezyon izlendi. Lezyon büyük poligonal şekilli, eozinofilik-granüler sitoplazmalı, egzantrik yerleşimli küçük hiperkromatik nükleolu ve belirgin nükleoluslu hücrelerden oluştuğu görüldü. Hücre sitoplazmalarında yuvarlak şekilli, eozinofilik-granüler görünümlü sitoplazmik birikintiler dikkati çekti (**Resim 1,2**). Uygulanan immünohistokimyasal çalışmada tümöral hücrelerde panCK (-), vimentin (+), S-100 (+), sitoplazmik granüller ise PAS (+) (**Resim 4**), diastaz (-) olarak bulundu. Cerrahi sınırlarda tümörün devam ettiği lezyon GHT olarak rapor edildi. Pleomorfizm, mitoz, nekroz ve atipi izlenmeyen vaka ön planda benign olarak değerlendirildi.

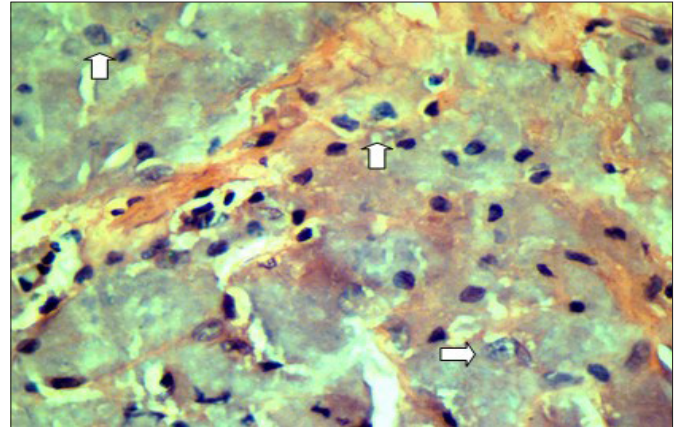


Resim 1. Granüler hücreli tümörün küçük büyütmede düzensiz sınırlı ve infiltran görünümü (x10, H&E)

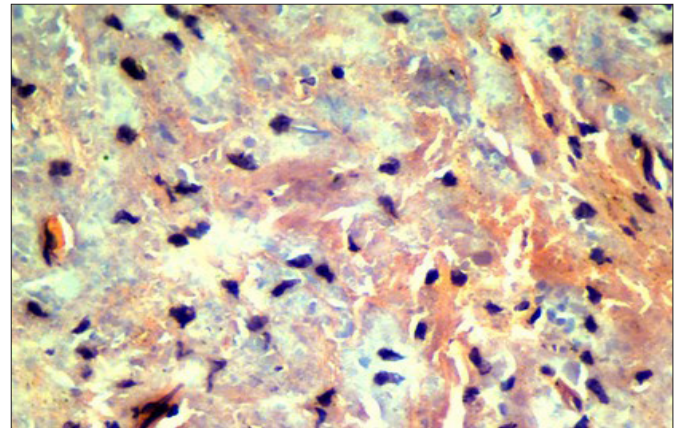


Resim 2. Granüler hücreli tümörün büyük büyütmede büyük poligonal şekilli, eozinofilik-granüler sitoplazmalı, egzantrik yerleşimli nükleolu hücreleri (x20, H&E)

Hastanın ilk 6 aylık takibinde lezyonun nüks ettiği görüldü ve tekrar eksize edildi. Nüks lezyonun eskisi ile aynı özelliklere sahip ancak daha düzensiz sınırlı ve etraf dokuya infiltran olduğu görüldü. Cerrahi sınırdan tekrar tümör izlenen nüks GHT olarak değerlendirildi. Nüks lezyonda pleomorfizm minimal (**Resim 3**), mitoz, nekroz ve atipi mevcut değildi. Ki- 67 oranı ise %10 olarak saptandı. Olgu bu haliyle atipik GHT yani davranışı belirsiz olarak kabul edildi ve takibi uygun görüldü.



Resim 3. Nüks Granüler hücreli tümörde seyrek artmış nükleus/sitoplazma oranına sahip büyük nükleoluslu veziküler nükleoluslu hücreler (oklar) ve hafif şiddette pleomorfizm izlendi (x40, H&E)



Resim 4. Granüler hücreli tümörde sitoplazmik granüllerin PAS (+) boyanması (x40, PAS)

TARTIŞMA

GHT'yi ilk olarak Abrikossoff 1926'da tanımlamıştır. Abrikossoff, tümörü mikroskopik olarak kas fibrillerine benzetmesi nedeniyle granüler hücreli miyoblastom olarak adlandırmıştır (1). GHT, vücudun herhangi bir yerinde görülebilen nadir bir mezankimal neoplazidir. Kadınlarda iki kat daha fazla rastlanmakta olup, en sık dördüncü ve altıncı dekatlar arasında ve zencilerde görülür. Olguların yaklaşık yarısı baş-boyun bölgesinde lokalize ve bunların büyük çoğunluğu da dil sırtında ağrısız, sesil, nodüler yapı olarak karşımıza çıkmaktadır (1, 2). GHT'nin diğer yerleşimleri arasında dudak, ağız mukozası, maksilla, trakea, bronşlar, gastrointestinal

sistem, meme, nörohipofiz ve göz sayılabilir (3). GHT %30-35 oranında 2 cm'den küçük bir nodül, %10-15 oranında multiple nodüller ve %1-2 oranında malign olarak prezente olur (3-6). Olgumuz sırt yerleşimli olup 2 cm'lik nodüler bir lezyon şeklinde prezente olmuştur.

İmmünohistokimyasal olarak GHT, S-100 protein, vimentin, myelin basic protein için pozitif, miyojenik markerlar için ise negatiftir. Hücre sitoplazmalarındaki granüller PAS (+) ve diastaz (-) boyanmaktadır (7). Histokimyasal olarak büyük oranda asid fosfataz gibi hidrolitik enzimler içeren bu granüller elektron mikroskopunda lizozom görüntüsüne sahiptir. Bu bulgular ve bazı GHT'nin küçük sinirlerle birlikte olması Schwann hücreleri ile ilişkisini desteklemektedir (7,8). Granüler hücreler tipik olarak yüzey epiteline doğru yayılım gösterdiğinden epitelde belirgin psödoepitelyomatöz hiperplaziye neden olur. Bu görünüm skuamöz hücreli karsinomla karıştırılmamalıdır (8,9). Olgumuzun morfolojik görünümü literatür bilgileri ile uyumlu olup epitelde psödoepitelyomatöz görünüm izlenmemiştir.

Malign-benign GHT ayırımı genelde zordur ve malign GHT bazen sadece metataz ile saptanabilir. Malign GHT ilk olarak Ravich ve arkadaşları (10) tarafından tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 73 malign vakada malignite kriterleri ve prognostik faktörler araştırılmış ve altı adet histolojik kriter tayin edilmiştir. Bunlar; nekroz, iğsileşme, büyük nukleoluslu veziküler nukleus, artmış mitotik aktivite (10 büyük büyütme alanında 2'den fazla), yüksek nukleus/sitoplazma oranı ve pleomorfizmdir (11). Bu kriterlerden üç yada daha fazla kriteri taşıyan lezyonlar malign, bir yada iki kriteri taşıyanlar atipik, sadece fokal pleomorfizm olan ancak diğer kriterleri taşımayanlar benign olarak sınıflandırılmıştır (11,12). Histolojik bulgulara ek olarak nukleer proliferasyon belirleyicileri olan p53 ve Ki-67 oranları da malign davranış ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde Ki-67 malign olgularda %10-50 oranında, p53 ise %50'den fazla oranda pozitif izlenmiştir (13,14). İmmünprofil için yapılan immünohistokimyasal çalışmada ise malign tümörlerin %100'ünde vimentin (+), %98'inde S-100 (+), %98'inde NSE (+), %69'unda CD57 (+) ve %65'inde CD68 (+) boyanırken alfa düz kas antijen, desmin, EMA, sitokeratin, kromogranin ve HMB45 ile boyanma izlenmemiştir (12,14). Olgumuzda malignite kriterlerinden sadece hafif pleomorfizm mevcuttu. Ancak olgunun altı ay ara ile tekrarlanmış olması, Ki-67 indeksinin %10 gibi yüksek sayılabilecek oranda saptanması, cerrahi sınırlarda lezyonun mevcut oluşu ve literatürde malign ve özellikle ara formda tümörler ile ilgili bilgilerin az oluşu öz önüne alındığında vaka atipik GHT olarak değerlendirilmiştir ve hasta takibinin uygun olacağı düşünülmüştür.

GHT'nin diğer iyi huylu tümörlerden ayırıcı tanısı genellikle kolay olarak yapılabilmektedir. Granüler sitoplazmanın bulunması, çapraz çizgilenme ve glikojen ihtiva etmemesi ile rabdomyomdan, yağ damlacıklarının bulunmaması ile hibernoma ve fibroksantomadan ayrılmaktadır (12,13). Tedavide en iyi yöntem geniş lokal eksizyondur. Eğer tümör hızlı büyüme gösterir veya çapı 4 cm'yi geçerse bölgesel lenf nodu disseksiyonu ve metastaz açısından radyolojik inceleme önerilmektedir. Kötü huylu olgularda kemoterapi ve radyoterapinin etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (13,14).

SONUÇ

GCT'ler yavaş büyüyen benign stromal tümörler olarak düşünülmeyle beraber potansiyel olarak kötü huylu davranma özelliğine sahip olabilirler ve olgumuzda tarif edildiği gibi beklenmeyen agresiv davranışlar sergileyebilirler. Bu nedenle tüm olguların takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar) dan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Abrikosoff A. Ueber myome auseeheng von der quergestreiften willkürlich muskulatur. Virchows Arch Pathhol Anat 1926; 260: 215-33.
2. Cui Y, Tong SS, Zhang YH, et al. Granular cell tumor: A report of three cases and review of literature. Cancer Biomark 2018; 23: 173-8.
3. Moten AS, Movva S, von Mehren M, et al. Granular cell tumor experience at a comprehensive cancer center. J Surg Res 2018; 226: 1-7.
4. Gross VL, Lynfield Y. Multiple cutaneous granular cell tumors: a case report and review of the literature. Cutis 2002; 69: 343-6.
5. Levavi H, Sabah G, Kaplan B, et al. Granular cell tumor of the vulva: six new cases Arch Gynecol Obstet 2006; 273: 246-9.
6. Machado I, Cruz J, Lavernia J, et al. Solitary, multiple, benign, atypical, or malignant: the "Granular Cell Tumor" puzzle. Virchows Arch 2016; 468: 527-38.
7. Janouskova G, Campr V, Konkolova R, et al. Multiple granular cell tumour. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004; 18: 347-9.

8. Wang HX, Zhang LZ, Jin YL, et al. Female vulva granular cell tumor: report of a relapse case. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2019; 8; 48: 330-1.
9. Corso G, Di Nubila B, Ciccia A, et al. Granular cell tumor of the breast: Molecular pathology and clinical management. *Breast J* 2018; 24: 778-82.
10. Ravich A, Stout AP, Ravich RA: Malignant granular cell myoblastoma involving the urinary bladder. *Ann Surg* 1945, 121: 361-72.
11. Miracco C, Andreassi A, Laurini L, et al. Granular cell tumour with histological signs of malignancy: report of a case and comparison with 10 benign and 4 atypical cases. *Br J Dermatol* 1999; 141: 573-5.
12. Pérez-González YC, Pagura L, Llamas-Velasco M, et al. Primary cutaneous malignant granular cell tumor: an immunohistochemical study and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 334-40.
13. Akahane K, Kato K, Ogiso S, et al. Malignant granular cell tumor of the breast: case report and literature review. *Breast Cancer* 2015; 22: 317-23.
14. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, et al. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 779-94.

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

AUTHOR GUIDELINES

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) is a refereed, open access and periodical publication. The articles published according to the journal's writing rules are accepted through the **DergiPark** system. All numbers are available at our <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac/archive> web address and **DergiPark** web page for free. Our purpose is to provide high-quality scientific articles for diseases' diagnosis and treatment having appropriate innovations internationally. It is a scientific medical journal published four times (**March, June, September, December**) a year. The articles coming as a refereed journal are primarily evaluated in terms of common rules conformity with the standard requirements defined by the **Committee of International Medical Journal Editors** (www.icmje.org) in biomedical articles. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>). Our goal is to make sure that your colleagues send the decision and publishing process of publications that we send to you in the shortest possible time. We would like to emphasize that we are always open to suggestions and constructive criticisms to raise the quality of our publication, and that we will show the necessary sensitivity to the statements in this regard. The **English** name of the journal will be used in the article operating system and citations.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) it is a scientific, internationally refereed journal that publishes retrospective/prospective clinical and laboratory studies, interesting case presentations, invited collections, editorial letters, original images, short reports and surgical technical articles about every branch of medicine. The language of the journal is **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both English and Turkish. The articles submitted in Turkish should also have English Title, Abstract, Keywords, and in the articles sent in English, there should also be Turkish Title, Abstract, Keywords. Sent for evaluation to be published or published articles in another journal or not written in accordance with the journal's rules are not accepted for evaluation. The editor, co-editor and publisher do not take any responsibility for the articles published in the journal. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>.

JOURNAL NAME

Journal of Medicine and Palliative Care

ABBREVIATION OF JOURNAL NAME

J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac

CORRESPONDENCE ADDRESS

Manuscripts should be sent by e-mail by the responsible author, after registering with **DergiPark**, by going to <https://dergipark.org.tr/en/journal/3258/submission/step/manuscript/new>.

ARTICLE GENERAL WRITING RULES

All scientific responsibility of the manuscripts belongs to the author (s). The editor, co-editor and publisher do not accept any responsibility for the articles published in the journal.

EDITORIAL PRE-CONTROL EVALUATION

Manuscripts sent to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are evaluated in terms of format and plagiarism. Manuscripts that do not conform to the format are sent back to the author responsible for evaluation. Spelling rules should be reviewed to avoid such a waste of time. All manuscripts submitted for publication are evaluated by two or more domestic/foreign referees. The evaluation of the articles is made considering the scientific importance and originality. Manuscripts that are accepted for publication can be rearranged by the editorial board without informing the authors. After the article is submitted to the journal or accepted for publication, the order of names cannot be changed, author name cannot be added or removed.

SCIENTIFIC AND ETHICAL RESPONSIBILITY

The editorial and the publication processes of **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (**WAME**), the Committee on Publication Ethics (**COPE**), the International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**), the Council of Science Editors (**CSE**), the European Association of Science Editors (**EASE**) and National Information Standards Organization (**NISO**). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The protocol for clinical research articles must be approved by the **Ethics Committee**. In all studies conducted on humans, the “Material and Method” section was approved by the relevant committee or the **Helsinki Declaration of Principles** (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). It should be stated in the text that all persons included in the study signed the Informed Consent Form. The articles submitted to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** will be deemed to have been conducted in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles**, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible. If “Animal” was used in the study, the authors stated in the Materials and Methods section of the article that they protect animal rights in accordance with the principles of the **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (www.nap.edu/catalog/5140.html), and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. It is difficult. In case reports Informed Consent should be obtained from patients regardless of the identity of the patient. If the **Ethics Committee Approval** is required in the article; the received document should be sent with the article. The article should be passed by the authors for **academic plagiarism prevention program**. It is the authors’ responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

All manuscript submissions should be scanned for plagiarism research and then uploaded to the journal system. In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with the **COPE** guidelines. See **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (**ICMJE**- www.icmje.org). The **ICMJE** recommends that authorship should be based on the following 4 criteria: (1) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; (2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; (3) Final approval of the version to be published; (4) Agreement to be accountable of all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or the integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all of the four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged and thanked on the title page of the article. If the editorial board suspects that someone who does not meet the authorship requirements has been added as a writer, the article will be rejected without further investigation.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) requires and encourages the authors and the individuals who involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the **ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form** should be filled in and submitted by all of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal’s Editorial Board within the scope of **COPE** and **ICMJE** guidelines. The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of **COPE** guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard 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 of the appeals and complaints. When submitting a manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the 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 the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** 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.

ARTICLE IS NOT PUBLISHED ELSE

Each author should indicate to the editor on the presentation page that part or all of the manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. Oral or poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page with the name of the congress, place and date. All responsibility for the articles published in the journal (ethics, scientific, legal, etc.) belongs to the authors.

COPYRIGHT TRANSFER FORM

Copyright Transfer Form (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/page/9856>) can be obtained from the link. In the native language of the manuscript (if the manuscript is in English, the manuscript should be in Turkish, the manuscript should be in Turkish) should be filled in must be sent on-line when loading. According to the 1976 Copyright Act, all kinds of publication rights of articles accepted for publication belong to the publisher.

WRITING LANGUAGE CONTROL

The publication language of the journal is **Turkish** and **English**, and the articles are accepted in both Turkish and English. Proper use of Turkish is important in articles written in Turkish. For this reason, the Turkish dictionary of the Turkish Language Association or www.tdk.org.tr address should also be based on a glossary of terms related to the branches of Turkish medical associations. English articles and English Abstract should be checked by a professional linguist before being submitted. The spelling and grammatical errors in the manuscript are corrected by our English language consultant and editorial committee.

STATISTICS EVALUATION

All prospective, experimental and retrospective research articles should be evaluated in terms of statistics (if required by the statistical expert) and indicated by appropriate planning, analysis and reporting.

ACCEPTANCE OF PUBLISHING

After the approval of the editors and referees, the publication date of the article is taken into consideration. A Doi number is obtained for each post.

ARTICLE WRITING RULES

Manuscripts are double-spaced with Microsoft Word, and title titles (Abstract, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, etc.) are written in 12 pt. 2.5 cm space should be written at the top and bottom. The writing style should be Times New Roman. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be referenced in the text. Abbreviations should be given in parentheses where the word first appears. Turkish articles should be 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. A comma should be used in decimal numbers in Turkish (55.78) and a period (55.78) should be used in English manuscripts. Review should not exceed 4000 words, research articles 2500, case reports 1500, letters to the editor should not exceed 500 words. Pages should be numbered from the abstract page.

SECTIONS OF MANUSCRIPT

1. Presentation to the Editor

This is the article that the author of the article sends to the editor of the journal. In this section, it should be noted that part or all of the article is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time, "**Material Support and Interest Relationship**" status, language and statistical checks are made.

2. Title Page

The category of the article submitted at the beginning of the page should be indicated (clinical analysis, research article, experimental study, case report, review, etc.). The names and surnames of all authors should be numbered after the superscript and numbered from 1, and they should be added under the names of the institutions, clinics, cities and countries. On the title page, each author's **Orcid ID** should be his / her e-mail address. This page should include the Authorized Author (s), name, full address, telephone and **e-mail** (address information should be indicated in Turkish if the language of the article is Turkish and English if it is English). Oral or Poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page by giving the name, place and date of the congress.

3. Article File

There should be no names of authors and institutions, only this information should be on the title page.

Title: There should be a short and clear title. It should not contain abbreviations and should be written in Turkish and English. **Abstract:** Turkish and English abstracts should be written. In research articles; It should be divided into sections of Aim, Material, Method, Results and Conclusion and should not exceed 400 words. In the review, case reports and the like, **Öz;** it should be short and one paragraph, and should not exceed 300 words in reviews and 250 words in case reports.

Keywords: Turkish Abstract and English should be found at the end of the abstract. A minimum of 3 and a maximum of 6 should be written. Words should be separated by semicolons. Keywords should be submitted in accordance with Subject **Medical Subject Headings (MESH)** (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish Keywords “Turkey Science Terms’ what should be in accordance with (www.bilimterimleri.com). If not, a one-to-one Turkish translation should be provided.

Figures, Photographs, Tables and Graphics: It should be indicated at the end of the sentence where it is mentioned in the text, should not be placed in the text, and should be added to the end of the text after the references. Abbreviations used should be indicated in the description below. If previously printed figures, pictures, tables and graphics are used, written permission must be obtained and this permission should be stated in the description of figures, pictures, tables and graphics. The article should be passed by the authors for academic plagiarism prevention program. The picture / photo should be in jpeg and at least 300 dpi resolution.

Text Sections: The text samples to be sent for publication are as follows.

Editorial Comment / Discussion: It is the evaluation of the original research articles published by the expert other than the authors. It is published before the articles in the journal.

Research Article: Prospective-retrospective and all kinds of experimental studies can be published. Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion. Abstract (approximately 200-250 words; aim, material and method, findings and conclusion sections in Turkish and English), Introduction, Material and Method, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgments, References.

Review: Can be prepared by invited authors or directly. It can be prepared to include the latest medical literature for any subject that has medical characteristics. Abstract (about 200-250 words, unpartitioned, Turkish and English), titles, references.

Case Report: These are rare or different articles in diagnosis and treatment. It should be supported with sufficient number of photographs and diagrams. Abstract (about 100-150 words; no section; Turkish and English), Introduction, Case report, Discussion, Conclusions.

Letter to the Editor: The articles that are published in the journal within the last year include a maximum of 500 words containing various opinions, experiences and questions of the readers. There are no Title and Abstract sections. The number of references is limited to 5. It should be indicated which article (number, date) is dedicated and at the end there should be the name, institution and address of the author. The answer to the letter is given by the editor or the author (s) of the article and published in the journal.

Education: Scientific articles supported by the latest clinical and laboratory applications that send messages to readers on current issues within the scope of the journal. Abstract (about 200-250 words; no section; Turkish and English), related titles, references.

Book Evaluations: Evaluations of national or internationally accepted books of current value within the scope of the journal.

WHAT SHOULD BE INDICATED BEFORE THE RESOURCES

ETHICAL DECLERATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of local Ethics Committee (Permission granted, Decision No.).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Acknowledgements: If any, it should be written before references.

References: References should be written according to the order of arrival. If the number of authors in the source is 6 or less, all authors (surname and first name should be the first letter, the names of the authors should be separated by commas) should be specified; ("et al"), the name of the article (only the first letter of the sentence and the first letter of the special names will be capitalized), short journal name, year, volume, short page number (15-8, not 15-18) and a space between the punctuation marks. The format used for the manuscript submission should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The list of references should only include studies that have been published or accepted for publication or have a Doi number. Journal abbreviations should follow the style used in **Cumulated Index Medicus** (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). The number of references should be limited to 40 in research articles, 60 in reviews, 20 in case reports and 10 in letter to the editor. References should be given in parentheses at the end of the sentence just before the period. For example (4,5). The author (s) is responsible for the accuracy of the references. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Figures and Table Titles

Titles should be written after the references. Each must be submitted as a separate image file (at least 300 dpi resolution, jpg).

After the article is accepted for publication, the first copy of the string will be sent to the responsible author by e-mail. In this text, only the spelling errors will be corrected and no additions or substitutions will be made. The responsible author will notify the editorial center by e-mail of the corrections within 2 days.

SOURCE WRITING EXAMPLES

Excerpt from journals;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Cimen F, Tarhan G, Cifci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 15-8 (not 15-18).

Excerpt from the book;

Tos M. *Cartilage tympanoplasty*. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Excerpt from the book, which is the only author and editor;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). *Adolescent Health Care. A practical guide*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 46-60.

Excerpt from the book with multiple authors and editors;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addicton Medicine, Graem AW, Shultz TK (eds). *American Society of Addiction Medicine*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: 1-10.

If the editor is also the author of the chapter in the book;

Diener HC, Wilkinson M (editors). *Drug-induced headache*. In: *Headache*. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

Excerpt from PhD / Undergraduate Thesis;

Kilic C. *General Health Survey: A Study of Reliability and Validity*. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Excerpt from an internet site;

Site name, URL address, author names, access date should be given in detail.

Giving a Doi number;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into the family market in Germany: Result of National Survey. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

For other reference styles, see "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Eder I hereby declare that all or part of the material in this study has not previously been published in any place and is not currently being evaluated elsewhere for publication. electronic submissions and all kinds of pre-declarations.

Sponsorship Statement

Authors should declare, if any, the roles of sponsors of the study:

1. Design of the study 2. Data collection, analysis and interpretation of the results 3. Writing the report

CHECKLIST / CONTROL LIST

The checklist must be complete.

What should be in the article;

—Editor to Presentation Page

—Title Page

- Ethical Status,
- “Conflict of Interest”
- Orcid numbers and author information should be on this page.

—Main Text

—Copyright Transfer Form

1. **Presentation page to the Editor:** It should be written by the responsible author addressed to the editor. Phone and E-mail must be added. The title, short name of the submitted article, *mamiş* Unpublished previously, has not been sent to any journal for review and is the original work of the authors ”should include a Conflict of Interest Statement“.
2. **Title page:** Turkish and English Article titles / Short titles, Authors and Institutions, Corresponding Author’s postal address and telephone, **Orcid no** (mandatory since 2019) and **E-mail** addresses of all authors. **Special names and lowercase letters should be used in the title.**
3. **Main pages of the article:** Turkish and English Article Titles / Short Titles, Turkish and English Abstract and Keywords, Article Text, References, Table and Figure Titles, Tables. **This page will not contain author names or institution information.**
4. **Font:** Titles should be “Times New Roman 12 and 12 pt, with 11 pt, double-spaced line spacing and 2.5 cm indentation in all areas.
5. **Abstract:** Turkish abstract should start with ÖZ; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**”. The English abstract should begin with the title ABSTRACT and include the sections “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**”.
6. **Keywords** should be added under the abstract in “**Keywords**”, under “**Abstract**”. Keywords should be at least 3, at most 6 words / words, separated by commas, and should be MeSH-compliant.
7. **Material and Method** section should indicate the approval of the **Ethics Committee** (it is recommended to include the place, date, ethics committee number). In articles that do not require Ethics Committee Approval, it should be stated that the Approval / Permission of the Institution has been obtained (in order to avoid Conflict of Interest). Related documents should be sent on request. It should be noted that the author (s) is responsible for ethical problems.
8. Statistical terms (such as p, r, α) should **not** be used in the discussion.
9. “**Financial Support / Conflict of Interest Status**”; should be stated before the bibliography and “**Acknowledgment**” should be written before the bibliography.
10. **References Representation;** should be as detailed in the spelling rules. Journal’s number number “(2)” **is not** in bibliography. In articles with up to six authors, the names of all authors should be written (with the first letter of surname and first name), and for articles with seven or more authors, the first three authors should be cited as et al (et al.). The name of the manuscript should be in the form of sentence usage (**except for special names and first letter**). **The journal should be given a short name.** A space must be left between the punctuation marks after the journal name.
11. Tables, Graphs, Pictures and Figures should be placed under a separate title after the bibliography. **Figures / Images** (at least 300 dpi resolution, must be **jpeg** file) and **Tables** should be submitted as one or more separate files.
12. **Copyright Transfer Form:** Must be filled in the original language of the manuscript. It must be signed by all authors. In the absence of the signature of all authors, the **Corresponding Author** may take responsibility and sign on behalf of all authors.

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE GÖNDERME KURALLARI

YAZARLARA BİLGİ

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) hakemli, açık erişimli, periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/archive> web adresinden ve **Dergipark** web sayfasından tüm sayılara ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez (**Mart, Haziran, Eylül, Aralık**) yayımlanmaktadır. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait **Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi** (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, **DergiPark** web sitemizden (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>) okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isteriz. Makale işletim sisteminde ve atıflarda derginin İngilizce adı kullanılacaktır.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) kapsam olarak tıbbın ve tıpla ilgili sağlık bilimlerinin her branşı ile ilgili retrospektif / prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve teknik yazıları yayımlayan bilimsel, hakemli bir dergidir. Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe gönderilen makalelerde ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords olmalı, İngilizce olarak gönderilen makalelerde de ayrıca Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler olmalıdır. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac> web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

DERGİ ADI

Journal of Medicine and Palliative Care

DERGİ ADININ KISALTMASI

J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac

YAZIŞMA ADRESİ

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new> linkine girilerek gönderilmelidir.

MAKALE GENEL YAZIM KURALLARI

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

EDİTÖRİYEL ÖN KONTROL DEĞERLENDİRMESİ

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)'e gönderilen yazılar format ve intihal açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya yayıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

BİLİMSEL VE ETİK SORUMLULUK

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)'in yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (**WAME**)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (**COPE**)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (**CSE**)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (**EASE**) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (**NISO**)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice)) uygundur.

Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "**Gereç ve Yöntem**" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin **Bilgilendirilmiş Onam Formu**'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen makalelerdeki çalışmaların **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makale yazarlar tarafından **akademik intihal önleme programından** geçirilmelidir. Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Tüm makale başvuruları intihal araştırılması için taranmalı ve sonrasında dergi sistemine yüklenmelidir. İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu **COPE** yönergelerine uygun olarak hareket eder. Bakınız: **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Yazar olarak listelenen her bireyin **Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - www.icmje.org)** tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. **ICMJE** yazarlığın aşağıdaki 4 kriteri dayanmasını önerir: (1) Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması (2) Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götüreceği şekilde katkı sağlanması (3) Yayımlanacak kopyanın son onayı (4) Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma.

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir. Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Yayın kurulu yazarlık şartlarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)'e gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Editör Kurulu'na bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, **ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu**, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Editör Kurulu tarafından **COPE** ve **ICMJE** yönergeleri kapsamında çözümlenecektir. Derginin Editör Kurulu, tüm itiraz durumlarını **COPE** kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerektiğinde, dergi içinde çözülemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir. Yazarlar, dergiye bir makale gönderirken, yazıların telif haklarını **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e devretmiş olmayı kabul ederler. Yazı yayımlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayımlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir. **Journal of Medicine and Palliative Care'de (JOMPAC)** yayımlanan makalelerde belirtilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

MAKALE “BAŞKA BİR YERDE YAYIMLANMAMIŞTIR” İBARESİ

Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Telif Hakkı Devir Formu (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/file/3177/show>) linkinden temin edilebilir. Makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, makale (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>) adresi üzerinden yüklenirken on-line olarak gönderilmelidir 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

YAZIM DİLİ KONTROLÜ

Derginin yayın dili **Türkçe** ve **İngilizce**'dir, makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu nedenle Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org.tr adresi ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce Abstract gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanımız ve redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

Tüm prospektif, deneysel ve retrospektif araştırma makaleleri istatistik yönünden (gerekirse istatistik uzmanı tarafından) değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

YAYIMA KABUL EDİLMESİ

Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak yayım sırasına alınır. Her yazı için bir **Doi** numarası alınır.

MAKALE YAZIM KURALLARI

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve başlık yazıları (Makale Adı, Öz, Abstract, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, araştırma makalesi 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Editöre Sunum Sayfası

Journal of Medicine and Palliative Care (Tıp ve Palyatif Bakım Dergisi)'de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığı ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığı, “**Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**” durumu, dil ve istatistik kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, araştırma makalesi, deneysel çalışma, olgu sunumu, derleme vs.). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1'den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Başlık sayfasında her yazarın **Orcid no** bilgisi, **e-posta** adresi olmalıdır. Bu sayfada Sorumlu Yazar belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan Sözlü veya Poster bildiriler başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmelidir.

3. Makale Dosyası

Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır, bu bilgiler sadece başlık sayfasında olmalıdır.

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemeli, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Öz: Türkçe ve İngilizce (Abstract) yazılmalıdır. Araştırma makalelerinde Öz; Amaç, Gereç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerine ayrılmalı ve 400 kelimeyi geçmemelidir. Derleme, olgu sunumları ve benzerlerinde Öz; kısa ve tek paragraflık olmalı, derlemelerde 300, olgu sunumlarında 250 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Türkçe Öz'ün ve İngilizce Abstract'ın sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce Anahtar Kelimeler (Keywords) “**Medical Subject Headings (MESH)**”e uygun (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) olarak verilmelidir. Türkçe Anahtar Kelimeler “Türkiye Bilim Terimleri” ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Şekil, Fotoğraf, Tablo ve Grafikler: Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlenin sonunda belirtilmeli, metin içine yerleştirilmemeli, kaynaklardan sonra metin sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir. Resim / fotoğraf jpeg ve en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır.

Metin Bölümleri: Yayınlanmak üzere gönderilecek yazı örnekleri şu şekildedir.

Editöriyel Yorum / Tartışma: Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

Araştırma Makalesi: Prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilmektedir. Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar.

Derleme: Davet edilen yazarlar tarafından veya doğrudan hazırlanabilir. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

Olgu Sunumu: Tanı ve tedavide farklılık gösteren veya nadir görülen makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Öz (yaklaşık 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir.

Editöre Mektup: Dergide son bir yıl içinde yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve Öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Eğitim: Derginin kapsamı içinde güncel konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

Kitap Değerlendirmeleri: Derginin kapsamı içinde güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

KAYNAKALRDAN HEMEN ÖNCE BELİRTİLMESİ GEREKENLER

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı (Eğer gerkeiyorsa): “Çalışma için Etik Kurulu’ndantarih ve sayı /karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır (Olgu sunumlarında ve kişilerle yapılan prospektif çalışmalarda mutlaka olmalıdır. Eğer çalışma retrospektif ise: “Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Hakem Değerlendirme Süreci: “Harici çift kör hakem değerlendirmesi” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Çıkar Çatışması: “Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Finansal Destek: “Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Yazar Katkıları: “Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar (soyadı ve adının ilk harfi olacak şekilde olmalı, yazar isimleri birbirinden virgül ile ayrılmalı) belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmeli, makale ismi (Tümce şeklinde sadece cümlelerin ilk harfi ve özel isimlerin ilk harfi büyük olacak), kısa dergi adı, yıl, cilt, kısa sayfa no (15-8. şeklinde olacak, 15-18 olmayacak) eklenmeli ve noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya Doi numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları **Cumulated Index Medicus**'ta kullanılan stile uymalıdır (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). Kaynak sayısının araştırma makalelerinde 40, derlemelerde 60, olgu sunumlarında 20, editöre mektupta 10 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

4. Şekil, Grafik, Resim ve Tablo Başlıkları

Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır. Her biri ayrı bir görüntü dosyası (en az 300 dpi çözünürlükte, jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra Dizginin ilk düzeltme nüshası sorumlu yazara e-posta yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-posta ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı:

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çıfci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3: 15-8 (15-18 değil).

Kitaptan yapılan alıntı:

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998: 1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise:

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

Doktora/lisans tezinden alıntı:

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı:

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, erişim tarihi detaylı olarak verilmelidir.

Doi numarası vermek:

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi:10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

"Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayımlanmadığını ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim." Bu 400 kelimeye kadar olan özlere hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimler içerir.

Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı
2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması
3. Raporun yazılması

KONTROL LİSTESİ

Kontrol listesindeki eksiksiz yapılmalıdır.

Makalede mutlaka olması gerekenler:

—Editöre Sunum Sayfası

—Başlık Sayfası

- Etik Durum,
- “Çıkar Çatışması Durumu” belirtir cümle,
- Orcid numaraları ve yazar bilgileri bu sayfada olmalıdır.

—Ana Metin

—Telif Hakkı Devri Formu

1. **Editöre Sunum Sayfası:** Sorumlu Yazar tarafından editöre hitaben yazılmış olmalıdır. Telefon ve E-posta eklenmelidir. Gönderilen makalenin adı, kısa adı, “Daha önceden yayımlanmamış, şu an herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere gönderilmemiştir ve yazarların kendi orijinal çalışmasıdır” ibaresi, “Çıkar Çatışması Beyanı” içermelidir.
2. **Başlık sayfası:** Türkçe ve İngilizce Makale başlıkları / Kısa başlıklar, Yazarlar ve Kurumları, Sorumlu Yazar posta adresi ve telefon, tüm yazarların **Orcid no** (2019 yılından itibaren zorunludur) ve **E-posta** adresleri. **Başlıkta özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır.**
3. **Makalenin Ana Metin sayfaları:** Türkçe ve İngilizce Makale Başlıkları / Kısa Başlıklar, Türkçe ve İngilizce Öz / Abstract ve Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil Başlıkları, Tablolar. **Bu sayfada yazar isimleri, kurum bilgileri olmayacaktır.**
4. **Yazı tipi:** Başlıklarda “Times New Roman” ve 12 punto olmalı, makalenin diğer kısımlarında 11 punto, çift boşluklu satır arası ve tüm alanlarda 2,5 cm girinti ayarıyla yazılmalıdır.
5. **Öz / Abstract:** Türkçe özet **ÖZ** ile başlamalı; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**” kısımlarını içermelidir. İngilizce özet **ABSTRACT** başlığıyla başlamalı “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**” kısımlarını içermelidir.
6. **Anahtar Kelimeler / Keywords:** Türkçe Öz kısmının altına “**Anahtar Kelimeler**”, İngilizce “Abstract” kısmının altına “**Keywords**” (birleşik) halde eklenmelidir. Anahtar kelimeler en az 3, en çok 6 kelime / sözcük olmalı, birbirlerinden virgülle ayrılmalı ve MeSH'e uygun olmalıdır.
7. **Gereç ve Yöntem** kısmında **Etik Kurul Onayı** alındığı (Alındığı yer, tarih, etik kurul no olacak şekilde yazılması önerilir) belirtilmelidir. Etik Kurul Onayı gerektirmeyen makalelerde Kurum Onayı / İzni alındığı (Çıkar Çatışması olmaması için) belirtilmelidir. İlgili belgeler talep edildiğinde gönderilmelidir. Etik problemlerde sorumluluğun yazar(lar)da olduğu unutulmamalıdır.
8. Tartışmada istatistiksel terimler (p, r, α gibi) **kullanılmamalıdır.**
9. “**Maddi Destek / Çıkar Çatışması Durumu**” kaynakçadan önce belirtilmeli, “**Teşekkür Yazısı**” varsa kaynakçadan önce yazılmalıdır.
10. **Kaynak Gösterimi;** yazım kurallarında detaylı anlatıldığı gibi olmalıdır. Derginin sayı numarası “(2)” parantez içinde olacak şekilde bizim kaynakça gösterimimizde **bulunmamaktadır.** Altı yazara kadar yazarı olan makalelerde bütün yazarların adı yazılmalı (Soyadı ve Adının ilk harfi olacak şekilde), yedi ve daha üstü yazarlı makalelerde ilk üç yazar, et al (ve ark.) şeklinde kaynak gösterilmelidir. Makalenin adı Tümce kullanımı şeklinde (**özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır**) olmalıdır. **Derginin kısa adı verilmelidir.** Dergi adından sonraki noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır.
11. Tablo, Şekil ve Resimler ayrı bir başlık altında kaynakçadan sonra yerleştirilmelidir. **Şekil / Resim** (En az 300 dpi çözünürlükte, **jpeg** dosyası olmalıdır) ve **Tablolar** ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
12. **Telif Hakkı Devri Formu:** Makalenin asıl dilinde doldurulmalıdır. Tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır. Tüm yazarların imzasının olmadığı durumlarda **Sorumlu Yazar** tüm yazarlar adına sorumluluğu alarak imzalayabilir.